

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

**VÕ THỊ HOÀI HƯƠNG**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH  
VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ RỐI LOẠN KHOÁNG  
XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN**

**Ngành: NỘI KHOA  
Mã số: 9 72 01 07**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2026**

Công trình được hoàn thành tại:  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ**

Người hướng dẫn khoa học:

**TS. NGUYỄN HOÀNG THANH VÂN**  
**PGS.TS. PHAN THỊ MINH PHƯƠNG**

Phản biện 1: PGS. TS. Nguyễn Văn Tuấn

Phản biện 2: PGS. TS. Trần Thừa Nguyên

Phản biện 3: TS. Lê Thị Hồng Vân

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại Học Huế  
hợp tại Hội trường bảo vệ luận án - Đại Học Huế, số 03 Lê Lợi, TP  
Huế vào hồi 08 giờ 00 ngày 23 tháng 11 năm 2026

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

**VÕ THỊ HOÀI HƯƠNG**

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH  
VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỘT SỐ RỐI LOẠN KHOÁNG  
XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở BỆNH NHÂN BỆNH THẬN MẠN**

**Ngành: NỘI KHOA  
Mã số: 9 72 01 07**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2026**



# PHẦN MỞ ĐẦU

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thận mạn (BTM) là một trong những thách thức y tế lớn trên toàn cầu, với tỷ lệ mắc gia tăng nhanh trong những năm gần đây. Rối loạn khoáng xương do BTM (CKD-MBD) là biến chứng phổ biến, làm tăng nguy cơ tử vong và giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh, biểu hiện qua các bất thường về canxi, phospho, hormone tuyến cận giáp, vitamin D, chu chuyển và khoáng hoá xương, cùng tình trạng canxi hoá mạch máu.

Sclerostin là một glycoprotein do tế bào xương tiết ra, có vai trò ức chế con đường truyền tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin, cơ chế then chốt trong quá trình biệt hoá và hoạt động của tế bào tạo xương. Nồng độ sclerostin tăng cao được ghi nhận có liên quan đến mức độ suy giảm chức năng thận, rối loạn khoáng xương, thay đổi mật độ xương và vôi hoá mạch máu ở bệnh nhân BTM. Trong khi đó, việc điều trị loãng xương ở nhóm bệnh nhân này còn nhiều hạn chế do chống chỉ định của các thuốc chống huy xương (như bisphosphonate) trên người suy giảm chức năng thận. Các kháng thể kháng sclerostin (như romosozumab) được xem là hướng điều trị tiềm năng, nhưng dữ liệu về hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân BTM, đặc biệt ở giai đoạn nặng và lọc máu, vẫn còn hạn chế. Mặc dù vậy, các nghiên cứu hiện có chủ yếu khảo sát sclerostin trên từng nhóm bệnh nhân riêng lẻ (chưa lọc máu, lọc máu chu kỳ, hoặc lọc màng bụng), mà chưa có nghiên cứu nào so sánh đồng thời nồng độ sclerostin trên nhiều nhóm trong cùng một quần thể. Tại Việt Nam và khu vực Đông Nam Á, vấn đề này vẫn còn là một khoảng trống nghiên cứu chưa được giải quyết. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **"Nghiên cứu nồng độ sclerostin huyết thanh và mối liên quan với một số rối loạn khoáng xương, mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn"** với mục tiêu:

1. *Xác định nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3-5 chưa lọc máu, bệnh thận mạn giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng, so với nhóm chứng có chức năng thận bình thường.*

2. *Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với một số đặc điểm của bệnh thận mạn, các rối loạn khoáng xương và mật độ xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn.*

## 2. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

### Ý nghĩa khoa học:

Nghiên cứu cung cấp những dữ liệu đầu tiên tại Việt Nam về nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM giai đoạn 3-5 chưa lọc máu, lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng, bổ sung cho cơ sở dữ liệu trong nước

về dấu ấn sinh học tiềm năng này trong CKD-MBD. Phân tích mối liên quan giữa sclerostin với các đặc điểm của BTM, chỉ số khoáng xương và mật độ xương góp phần làm rõ cơ chế bệnh sinh của CKD-MBD, đồng thời là dữ liệu nền cho các nghiên cứu tiếp theo về giá trị của sclerostin ở nhóm bệnh nhân này.

### **Ý nghĩa thực tiễn:**

Thứ nhất, nghiên cứu cung cấp dữ liệu mô tả ban đầu về nồng độ sclerostin huyết thanh ở các nhóm bệnh nhân BTM tại Việt Nam, gợi ý vai trò của sclerostin như một chỉ điểm sinh học trong đánh giá CKD-MBD và làm cơ sở cho các nghiên cứu sâu hơn về giá trị theo dõi bệnh của chỉ điểm này.

Thứ hai, mối liên quan giữa nồng độ sclerostin với các chỉ số khoáng xương và mật độ xương có thể giúp nhận diện những đặc điểm lâm sàng cần lưu ý ở bệnh nhân có nguy cơ rối loạn xương nặng hơn. Việc xác định các yếu tố liên quan đến sclerostin theo từng nhóm có thể góp phần định hướng chiến lược theo dõi CKD-MBD phù hợp với từng giai đoạn bệnh, tuy vẫn cần các nghiên cứu tiền cứu và can thiệp để xác nhận giá trị lâm sàng của sclerostin trong quản lý CKD-MBD.

### **3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án gồm 142 trang: Đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 27 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 27 trang, kết quả nghiên cứu 32 trang, bàn luận 50 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 27 bảng, 6 hình, 1 sơ đồ, 10 biểu đồ, 141 tài liệu tham khảo, trong đó có 10 tài liệu tiếng Việt và 131 tài liệu tiếng Anh.

## **Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG TRONG BỆNH THẬN MẠN**

Năm 2005, KDIGO đưa ra thuật ngữ CKD-MBD, mở rộng hơn khái niệm "loạn dưỡng xương do thận" trước đây, bao gồm ba nhóm biểu hiện: bất thường canxi/phospho/PTH/vitamin D; bất thường chuyển, khoáng hóa và thể tích xương; và vôi hóa mạch máu/mô mềm.

Về cơ chế bệnh sinh, trục FGF-23-Klotho đóng vai trò trung tâm: suy giảm chức năng thận làm tăng phospho máu, kích thích FGF-23 tăng để thúc đẩy bài tiết phospho niệu và ức chế tổng hợp calcitriol; ở giai đoạn tiến triển, Klotho suy giảm gây kháng FGF-23, tạo vòng xoắn bệnh lý tự khuếch đại. Thiếu hụt calcitriol xuất hiện rất sớm,

trước cả rối loạn canxi-phospho, do giảm hoạt tính CYP27B1, FGF-23 tăng sớm và tích lũy độc tố urê. Cường cận giáp thứ phát là hệ quả hội tụ của ba tín hiệu: tăng phospho máu, giảm calcitriol và hạ canxi máu.

## **1.2. SCLEROSTIN HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG, MẬT ĐỘ XƯƠNG DO BỆNH THẬN MẠN**

### **1.2.1. Đại cương về sclerostin và vai trò của sclerostin với hệ xương**

#### **1.2.1.1. Đại cương về sclerostin**

Hai bệnh di truyền lặn hiếm gặp - xơ cứng xương và bệnh van Buchem - được mô tả từ những năm 1950 với đặc trưng phát triển xương quá mức. Năm 2001, Brunkow và cộng sự xác định gen SOST là nguyên nhân của xơ cứng xương, mã hóa sclerostin - protein do tế bào xương trưởng thành tiết ra. Bệnh van Buchem liên quan đến mất một đoạn vùng điều hòa của gen làm giảm tổng hợp sclerostin, trong khi xơ cứng xương (bệnh cảnh nặng hơn, kèm dính ngón) liên quan đột biến vô nghĩa trực tiếp trên gen SOST; cả hai cùng liên kết với locus 17q12-q21. Sclerostin là glycoprotein gồm 213 axit amin, mang nhiều điện tích dương giúp gắn kết với miền B-propeller của các đồng thụ thể Wnt là LRP5/LRP6.

#### **1.2.1.2. Vai trò của sclerostin trong chuyển hoá xương**

Sclerostin, tiết ra từ tế bào xương trưởng thành, cùng Dkk-1 ức chế con đường tín hiệu Wnt/ $\beta$ -catenin bằng cách gắn vào LRP5/6, ngăn cản hoạt hóa các gen đích và làm giảm tích lũy  $\beta$ -catenin trong nhân tế bào tạo xương - cơ chế trung tâm của quá trình tạo xương sinh lý. Sclerostin có tác động kép: ức chế trực tiếp tạo xương qua phong tỏa Wnt/ $\beta$ -catenin, đồng thời gián tiếp thúc đẩy hủy xương thông qua giảm biểu hiện OPG, làm tăng tỷ lệ RANKL/OPG và hoạt hóa tế bào hủy xương. Do đó, sclerostin là yếu tố điều hòa ức chế trung tâm của tái tạo xương, và rối loạn biểu hiện của nó liên quan đến cả tình trạng tạo xương quá mức (xơ cứng xương, van Buchem) lẫn mất xương (loãng xương).

#### **1.2.2. Sclerostin và rối loạn khoáng xương, mật độ xương ở bệnh thận mạn**

Ngoài vai trò trung tâm của PTH trong loạn dưỡng xương do thận, sclerostin được xem là một yếu tố bệnh sinh quan trọng của CKD-

MBD. Trên mô hình chuột, tăng biểu hiện sclerostin và ức chế Wnt/ $\beta$ -catenin xuất hiện rất sớm, trước cả thay đổi PTH, FGF-23 và tổn thương xương-tim mạch; số tế bào xương dương tính sclerostin tăng thoáng qua rồi giảm khi cường cận giáp nặng hơn, cho thấy sclerostin chịu điều hòa ngược bởi PTH. Khi chức năng thận suy giảm, nồng độ sclerostin tăng do giảm thải trừ và tăng sản xuất từ xương, góp phần làm nặng thêm tình trạng giảm tạo xương, tăng FGF-23, rối loạn vitamin D và mất cân bằng khoáng. Sclerostin còn chịu điều hòa bởi viêm mạn tính (TNF- $\alpha$ , IL-6, NF- $\kappa$ B, NLRP3) và độc tố urê huyết, đóng vai trò cầu nối giữa rối loạn khoáng chất và viêm mạn trong BTM.

### ***1.2.3. Vai trò của kháng thể kháng sclerostin trong điều trị loãng xương ở bệnh nhân bệnh thận mạn***

Romosozumab là kháng thể đơn dòng trung hòa sclerostin, có cơ chế kép vừa thúc đẩy tạo xương vừa ức chế hủy xương (PINP tăng thoáng qua, CTX giảm bền vững). Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả tăng MĐX rõ rệt so với giả dược, alendronate, teriparatide, kể cả ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ và BTM nhẹ-trung bình (ARCH, FRAME), với độ an toàn nhìn chung chấp nhận được; trên bệnh nhân BTM nói chung, thuốc kháng sclerostin cho hiệu quả giảm gãy xương cao nhất so với các nhóm thuốc khác. Tuy nhiên, một số phân tích cảnh báo nguy cơ tim mạch ở nhóm có sẵn yếu tố nguy cơ (BTM, đái tháo đường, tiền sử tim mạch), và việc sử dụng ở BTM giai đoạn  $\geq 3B$  cần thận trọng do vai trò chưa rõ trong bệnh xương bất sản cũng như khả năng thúc đẩy vôi hóa mạch máu. Hướng nghiên cứu mới như aptamer nhắm vùng loop3 của sclerostin bước đầu cho hiệu quả tương đương mà chưa ghi nhận bất lợi tim mạch trên mô hình động vật, mở ra tiềm năng điều trị an toàn hơn, song cần xác nhận thêm qua thử nghiệm lâm sàng ở người.

## **1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN CHỦ ĐỀ**

### ***1.3.1. Các nghiên cứu nước ngoài***

Nhóm BTM chưa điều trị thay thế thận: nghiên cứu của Pelletier (2013) và Kanbay (2014) thống nhất cho thấy nồng độ sclerostin huyết thanh tăng cao hơn người khỏe mạnh và tăng dần theo mức độ suy giảm chức năng thận.

Nhóm lọc máu chu kỳ (LMCK) - quần thể được nghiên cứu nhiều nhất: về sinh hóa, sclerostin tương quan nghịch với chu chuyển xương

và PTH, nhưng tương quan thuận với tuổi, BMI, FGF-23 (de Maré 2019, Delanaye 2014), đồng thời biểu hiện sclerostin tại xương cũng tăng song hành với FGF-23 theo mức độ suy thận (Lima, 2023). Giá trị tiên lượng tử vong còn mâu thuẫn: Nakagawa (2022, theo dõi 8 năm, n=654) ghi nhận sclerostin không liên quan đến tử vong, trong khi Gonçalves (2014, theo dõi 10 năm, n=91) xác định sclerostin cao là yếu tố dự báo độc lập của tử vong do mọi nguyên nhân.

Nhóm lọc màng bụng (LMB): khác với LMCK, sclerostin ở đây tương quan thuận với mật độ xương (Kuo, 2019 - nghiên cứu đầu tiên chứng minh mối liên quan này), đồng thời có giá trị dự báo biến cố và tử vong tim mạch (Gong, 2018), được củng cố bằng bằng chứng mô học cho thấy tăng biểu hiện sclerostin tại xương (de Oliveira, 2015).

Như vậy, mối liên quan giữa sclerostin và các thông số CKD-MBD có sự khác biệt giữa các nhóm điều trị thay thế thận, và khoảng trống nghiên cứu hiện nay là thiếu các nghiên cứu trên nhiều nhóm BTM trên một quần thể.

### ***1.3.2. Các nghiên cứu tại Việt Nam***

Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào công bố về nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân BTM, nhưng đã có một số công trình liên quan đến rối loạn chuyển hóa khoáng xương và các biomarker xương khác. Nguyễn Hoàng Thanh Vân (2015) ghi nhận beta-crosslaps và PTH tăng cao ở bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối so với nhóm chứng. Nguyễn Hữu Vũ Quang (2020) cho thấy FGF-23 tăng dần theo mức độ tiến triển BTM, cao nhất ở nhóm lọc máu chu kỳ. Nguyễn Minh Quân (2026) nghiên cứu nồng độ klotho, cho thấy klotho giảm dần theo tiến triển BTM và liên quan đến PTH, thời gian lọc máu, Hb và mật độ xương ở một số vị trí.

## **Chương 2**

## **ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

#### ***2.1.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu***

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 05/2023 đến tháng 12/2025 tại Khoa Nội Thận - Cơ xương khớp, Khoa Thận Nhân Tạo, Bệnh viện Trung Ương Huế và Phòng khám Nội, Bệnh viện Trường Đại học Y

Dược Huế, trên 173 bệnh nhân bệnh thận mạn (BTM) các giai đoạn và 60 người khỏe mạnh làm nhóm chứng.

### **2.1.2. Nhóm bệnh**

Gồm 173 bệnh nhân BTM, chia thành 4 nhóm theo giai đoạn và phương thức điều trị: 32 bệnh nhân giai đoạn G3-4, 52 bệnh nhân giai đoạn G5 chưa lọc máu (G5ND), 51 bệnh nhân G5 lọc máu chu kỳ (G5HD) và 38 bệnh nhân G5 lọc màng bụng (G5PD).

Tiêu chuẩn lựa chọn: đủ tiêu chuẩn chẩn đoán BTM theo KDIGO 2012; nhóm chưa lọc máu chưa có chỉ định điều trị thay thế thận; nhóm lọc máu (HD/PD) đã điều trị ổn định  $\geq 3$  tháng; tuổi  $\geq 18$ ; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: tổn thương thận cấp hoặc đợt cấp BTM; nhiễm trùng cấp/viêm nặng/không ổn định huyết động; tiền sử ghép thận; đang sử dụng thuốc ảnh hưởng chuyển hóa xương (corticosteroid kéo dài, thuốc ức chế miễn dịch, thuốc điều trị loãng xương, vitamin D liều cao); bệnh ác tính; viêm gan mạn/xơ gan; chống chỉ định đo mật độ xương; rối loạn tâm thần/nhận thức; phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

### **2.1.3. Nhóm chứng**

Gồm 60 người trưởng thành  $\geq 18$  tuổi, khám sức khỏe định kỳ tại Phòng khám Nội, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, tương đồng về tuổi và giới với nhóm bệnh; chức năng thận bình thường ( $eGFR \geq 90$  mL/phút/1,73m<sup>2</sup>); không có tiền sử bệnh thận mạn, bệnh xương chuyển hóa, bệnh nội tiết ảnh hưởng chuyển hóa xương; không sử dụng thuốc ảnh hưởng khoáng-xương trong 3 tháng gần đây; không hút thuốc/nghiện rượu; không có bệnh viêm mạn tính, ác tính hoặc tự miễn đang hoạt động; đồng ý tham gia nghiên cứu.

## **2.2. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu cắt ngang có phân tích.

### **2.2.2. Tính cỡ mẫu**

Cỡ mẫu được tính theo công thức so sánh hai nhóm độc lập (kiểm định Mann-Whitney), dựa trên kích thước hiệu ứng từ các nghiên cứu trước (Cohen's  $d \approx 0,90$ , tương ứng  $P \approx 0,73$ ), với  $\alpha = 0,05$  và  $\beta = 0,20$ , cho kết quả cỡ mẫu tối thiểu 25 đối tượng/nhóm; tất cả các nhóm nghiên cứu đều đạt cỡ mẫu này. Nghiên cứu áp dụng thiết kế phân bố không cân bằng, với nhóm chứng ( $n=60$ ) lớn hơn từng nhóm bệnh

nhằm tăng độ chính xác tham chiếu đối chứng. Phương pháp chọn mẫu không xác suất, có chủ đích; trường hợp thiếu dữ liệu xét nghiệm được loại theo phương pháp listwise deletion (tỷ lệ thiếu dưới 10%).

### **2.2.3. Phương tiện nghiên cứu**

Máy phân tích huyết học ABBOTT CELL-DYN RUBY; hệ thống sinh hóa Cobas 8000 và AU5800 (Roche, Beckman Coulter); định lượng sclerostin bằng kỹ thuật ELISA trên máy đo mật độ quang TECAN SUNRISE (Thụy Sĩ), phần mềm Magellan V.75; đo mật độ xương bằng máy DXA EXCELLUS (OSTEOSYS, Hàn Quốc); cùng các phương tiện đo nhân trắc và huyết áp chuẩn hóa.

### **2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu**

**Các biến số lâm sàng:** Chiều cao, cân nặng, BMI, huyết áp, thời gian phát hiện BTM và thời gian lọc máu.

**Các biến số cận lâm sàng:** Công thức máu, urê, creatinin, eGFR (công thức CKD-EPI 2009), albumin; các chỉ số khoáng xương gồm canxi toàn phần hiệu chỉnh theo albumin, phospho, tích số CaxP, PTH, 25(OH)D, t-ALP, đánh giá rối loạn theo tiêu chuẩn KDOQI 2003 theo từng giai đoạn BTM; biến số tổng hợp "số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời" (0-4) tính từ 4 thông số canxi, phospho, PTH, 25(OH)D.

**Đo mật độ xương:** Bằng phương pháp DXA tại cột sống thắt lưng (L1-L4) và xương đùi (cổ xương đùi, toàn bộ xương đùi); chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn WHO 1994 dựa trên T-score (bình thường  $\geq -1$ ; thiếu xương  $-2,5$  đến  $-1$ ; loãng xương  $\leq -2,5$ ; loãng xương nặng:  $\leq -2,5$  kèm tiền sử gãy xương) cho phụ nữ sau mãn kinh và nam giới trên 50 tuổi; Z-score được dùng cho các nhóm tuổi còn lại.

**Định lượng sclerostin huyết thanh:** Bằng kỹ thuật ELISA, bộ kit thương mại Abbexa (Anh Quốc); mẫu huyết thanh bảo quản ở  $-80^{\circ}\text{C}$ , chỉ rã đông một lần; đo độ hấp phụ OD ở bước sóng 450nm, nồng độ sclerostin nội suy từ đường chuẩn.

### **2.2.5. Phương pháp xử lý số liệu**

Số liệu được phân tích bằng SPSS Statistics 27.0. Biến định tính trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ %, kiểm định bằng  $\chi^2$  hoặc Fisher Exact test. Biến định lượng được đánh giá phân phối chuẩn bằng Shapiro-Wilk; nếu phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn và so sánh bằng t-test (2 nhóm) hoặc ANOVA ( $\geq 3$  nhóm); nếu không chuẩn trình bày dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị) và so sánh bằng Mann-

Whitney (2 nhóm) hoặc Kruskal-Wallis ( $\geq 3$  nhóm). Tương quan sử dụng hệ số Pearson (phân phối chuẩn) hoặc Spearman (không chuẩn).

Hồi quy tuyến tính đơn biến và đa biến được dùng để xác định các yếu tố liên quan đến nồng độ sclerostin, với mô hình đa biến gồm 4 biến cơ bản (tuổi, giới, số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời, t-ALP) cho nhóm G3-4, G5ND và BTM chung, bổ sung biến thời gian lọc máu cho hai nhóm lọc máu (G5HD, G5PD). Mật độ xương không đưa vào mô hình đa biến này do cân nhắc tính hợp lý sinh học (sclerostin được xem là yếu tố điều hòa, không phải hậu quả của MĐX); mối liên quan sclerostin-MĐX được phân tích riêng bằng hồi quy đơn biến. Đa cộng tuyến được kiểm tra bằng hệ số VIF (loại biến có VIF > 5); một số biến phân phối lệch (sclerostin, tiểu cầu, PTH, 25(OH)D) được biến đổi logarith trước khi đưa vào mô hình. Hồi quy logistic nhị phân được dùng khảo sát mối liên quan giữa sclerostin và tình trạng loãng xương (theo WHO 1994), trình bày dưới dạng OR và KTC 95%. Ngưỡng có ý nghĩa thống kê là  $p < 0,05$ .

### **2.3. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu được sự đồng ý của bệnh viện, ban chủ nhiệm khoa, và được Hội đồng đạo đức y sinh học Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế chấp thuận (số H2023/045). Chi phí xét nghiệm sclerostin và các chi phí phát sinh do nghiên cứu viên chi trả nhằm đảm bảo quyền lợi tốt nhất cho bệnh nhân.

## **Chương 3 KẾT QUẢ**

### **3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

- Tuổi: Trung vị tuổi của nhóm chứng là 48,00 (39,00-59,00); nhóm BTM chung là 53,00 (37,00-64,00); khác biệt về tuổi không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chứng với nhóm BTM chung và với mỗi nhóm BTM ( $p > 0,05$ ).

- Giới tính: nhóm chứng có tỷ lệ nam/nữ là 25/35, tương đồng với nhóm BTM có tỷ lệ nam/nữ là 96/77 ( $p > 0,05$ ).

- BMI: nhóm chứng có BMI trung bình  $24,58 \pm 2,48 \text{ kg/m}^2$ , cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BTM ( $20,91 \pm 3,34 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0,001$ ).

- Thời gian phát hiện BTM là 24 (7,00-60,00) tháng; nhóm G3-4 có thời gian phát hiện ngắn nhất và nhóm G5HD có thời gian phát hiện dài nhất.

- Thời gian lọc máu của nhóm G5HD là 48,00 (18,00-72,00) tháng, dài hơn nhóm G5PD (36,00 (24,00-66,00) tháng), khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Huyết áp: HATT và HATr ở nhóm BTM chung cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

- Hemoglobin: trung bình  $9,20 \pm 1,92$  g/dL ở nhóm BTM chung, giảm theo giai đoạn bệnh (G3-4 cao hơn G5ND); Hb ở nhóm G5PD cao hơn nhóm G5HD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Số lượng tiểu cầu: trung vị toàn bộ nhóm nghiên cứu là 237,00 (180,00-302,00) G/L; nhóm G3-4 cao nhất (300,00 (219,50-353,00) G/L), nhóm G5HD thấp nhất (214,00 (170,00-278,00) G/L).

- Albumin máu: trung vị 35,30 (31,00-38,80) g/L; albumin nhóm G3-4 thấp hơn nhóm G5ND, và nhóm G5PD thấp hơn nhóm G5HD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Urê, creatinin, mức lọc cầu thận: khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chứng và mỗi nhóm BTM ( $p < 0,05$ ).

### **3.2. Các đặc điểm khoáng xương, mật độ xương của đối tượng nghiên cứu**

- Canxi hiệu chỉnh (CaHC): trung bình  $2,20 \pm 0,23$  mmol/L trên bệnh nhân BTM; CaHC nhóm G3-4 cao hơn nhóm G5ND và nhóm G5HD cao hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Phospho máu: trung bình  $1,83 \pm 0,57$  mmol/L; phospho nhóm G3-4 thấp hơn nhóm G5ND và nhóm G5HD cao hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Tích số canxi x phospho (CaxP):  $3,83$  ( $3,01-4,81$ ) mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> ở nhóm BTM chung; khác biệt giữa G3-4 với G5ND, và giữa G5HD với G5PD đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- PTH máu: trung vị toàn bộ nhóm BTM là 257,30 (89,98-530,10) pg/mL. Nhóm G3-4 là 61,58 (44,65-80,11) pg/mL, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm G5ND (238,90 (143,15-377,40) pg/mL;  $p < 0,001$ ). Ở nhóm G5HD và G5PD, trung vị PTH lần lượt là 364,50 (171,90-947,50) pg/mL và 751,90 (303,00-1428,00) pg/mL, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm lọc máu ( $p < 0,05$ ).

- 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]: trung vị toàn bộ nhóm là 22,87 (14,3-32,23) ng/mL. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm G3-4 và G5ND ( $p > 0,05$ ); nhóm G5HD có nồng độ cao hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

- Phosphatase kiềm toàn phần (t-ALP): trung vị 69,60 (51,80-106,40) U/L ở nhóm BTM chung. Không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm chưa lọc máu ( $p > 0,05$ ); ở nhóm lọc máu, t-ALP nhóm G5HD cao hơn nhóm G5PD có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời: rối loạn khoáng xương (RLKX) là biến chứng phổ biến ở bệnh nhân BTM, với 68,78% trường hợp có từ 2-3 RLKX đồng thời.

- Mật độ xương, T-score, Z-score và tình trạng loãng xương/thiếu xương: MĐX cao nhất tại cột sống thắt lưng (CSTL), thấp nhất tại cổ xương đùi (CXĐ) ở bệnh nhân BTM. Tỷ lệ loãng xương và thiếu xương chiếm hơn 2/3 bệnh nhân BTM chung, cao nhất ở nhóm G5PD (~90%).

### **3.3. Nồng độ sclerostin huyết thanh trên đối tượng nghiên cứu**

- Trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh của nhóm BTM chung là 870,37 (399,61-1524,80) pg/mL, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); nồng độ sclerostin ở từng nhóm G3-4, G5ND, G5HD, G5PD đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm chưa lọc máu, trung vị sclerostin nhóm G5ND (1316,45 (867,98-1982,90) pg/mL) cao hơn nhóm G3-4 (940,65 (371,49-1588,00) pg/mL) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm lọc máu, khác biệt về nồng độ sclerostin giữa nhóm G5HD (584,21 (301,18-1479,50) pg/mL) và nhóm G5PD (684,21 (407,48-940,35) pg/mL) không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm BTM giai đoạn 5 chưa lọc máu (G5ND) cao hơn ở 2 nhóm bệnh nhân đã lọc máu (G5HD và G5PD) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### **3.4. Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với rối loạn khoáng xương và với mật độ xương ở đối tượng nghiên cứu**

#### **Tuổi**

Nồng độ sclerostin có xu hướng tăng dần theo nhóm tuổi ở nhóm BTM chung và nhóm G3-4 có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuổi và sclerostin có tương quan thuận trên tất cả các nhóm BTM, có ý nghĩa thống kê ở nhóm BTM chung, G3-4 và G5HD ( $p < 0,05$ ); tuổi là yếu tố

tác động thuận có ý nghĩa thống kê lên sclerostin ở nhóm BTM chung, G3-4 (đơn biến và đa biến) và nhóm G5HD (đa biến) ( $p < 0,05$ ).

### ***Giới tính***

Nồng độ sclerostin ở nam giới cao hơn nữ giới ở hầu hết các nhóm nghiên cứu, tuy nhiên khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê ở nhóm chứng ( $p < 0,05$ ).

### ***BMI***

Chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa BMI và sclerostin trên các nhóm BTM khi phân tích tương quan cũng như hồi quy đơn biến và đa biến ( $p > 0,05$ ).

### ***Thời gian phát hiện bệnh thận mạn và thời gian lọc máu***

Thời gian phát hiện BTM và thời gian lọc máu đều có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với sclerostin ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ); thời gian lọc máu là yếu tố liên quan nghịch độc lập có ý nghĩa thống kê với sclerostin trong hồi quy đa biến ở nhóm này ( $p < 0,05$ ).

### ***Huyết áp***

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ sclerostin giữa nhóm có và không có tăng huyết áp ở bệnh nhân BTM ( $p > 0,05$ ).

### ***Hemoglobin***

Không ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa Hb và sclerostin; hồi quy tuyến tính cũng cho thấy Hb không phải là yếu tố liên quan độc lập với sclerostin.

### ***Tiểu cầu***

Số lượng tiểu cầu có tương quan thuận có ý nghĩa thống kê với sclerostin ở nhóm G5PD ( $r = 0,420$ ;  $p = 0,009$ ); hồi quy đơn biến xác nhận tiểu cầu là yếu tố liên quan có ý nghĩa với sclerostin ở nhóm này ( $\beta = 0,396$ ;  $p = 0,014$ ).

### ***Albumin máu***

Albumin và sclerostin không có tương quan hoặc mối liên quan hồi quy tuyến tính có ý nghĩa thống kê ở các giai đoạn BTM ( $p > 0,05$ ).

### ***Ure, creatinin và mức lọc cầu thận***

Mối liên quan giữa các chỉ số chức năng thận và sclerostin là phức tạp, không đồng nhất giữa các giai đoạn BTM, phản ánh sự thay đổi cơ chế sinh lý bệnh và điều hòa sclerostin theo mức độ suy giảm chức năng thận.

### ***Canxi hiệu chỉnh***

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sclerostin theo tình trạng CaHC ở nhóm BTM chung và nhóm G5ND, với xu hướng sclerostin giảm dần từ nhóm giảm canxi máu, canxi bình thường đến tăng canxi máu ( $p < 0,05$ ). Tương quan nghịch có ý nghĩa giữa CaHC và sclerostin ở toàn bộ nhóm BTM ( $r = -0,208$ ;  $p = 0,006$ ), không duy trì khi phân tích theo phân nhóm; hồi quy đơn biến xác nhận CaHC là yếu tố liên quan nghịch có ý nghĩa với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $\beta = -0,220$ ;  $p = 0,004$ ).

### ***Phospho***

Ở nhóm BTM chung, sclerostin cao nhất ở nhóm giảm phospho máu, tiếp đến nhóm tăng phospho, thấp nhất ở nhóm phospho bình thường ( $p < 0,05$ ); không ghi nhận tương quan có ý nghĩa giữa phospho và sclerostin ở bất kỳ nhóm BTM nào ( $p > 0,05$ ).

### ***Tích CaxP***

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sclerostin giữa nhóm có CaxP bình thường và tăng; không ghi nhận tương quan có ý nghĩa giữa CaxP và sclerostin ở bất kỳ phân nhóm BTM nào ( $p > 0,05$ ).

### ***PTH***

Sclerostin có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo tình trạng PTH ở hai nhóm lọc máu (G5HD và G5PD) cũng như ở nhóm BTM chung ( $p < 0,05$ ). Tương quan nghịch có ý nghĩa giữa sclerostin và PTH ở nhóm BTM chung ( $r = -0,219$ ;  $p = 0,004$ ), nhóm G5HD ( $r = -0,444$ ;  $p = 0,001$ ) và nhóm G5PD ( $r = -0,341$ ;  $p = 0,036$ ); hồi quy đơn biến xác nhận PTH là yếu tố liên quan nghịch có ý nghĩa với sclerostin ở cả ba nhóm ( $\beta = -0,181$ ,  $p = 0,017$ ;  $\beta = -0,446$ ,  $p = 0,001$ ;  $\beta = -0,358$ ,  $p = 0,027$  tương ứng).

### ***Vitamin D 25(OH)D***

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sclerostin giữa các nhóm phân theo tình trạng 25(OH)D ( $\leq 30$  ng/mL so với  $> 30$  ng/mL) ( $p > 0,05$ ); các phân tích tương quan và hồi quy tuyến tính cũng không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

### ***Phosphatase kiềm toàn phần t-ALP***

t-ALP có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $r = -0,207$ ;  $p = 0,006$ ); hồi quy đơn biến xác nhận t-ALP là yếu tố liên quan nghịch có ý nghĩa với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $\beta = -0,216$ ;  $p = 0,004$ ) và nhóm G5PD ( $\beta = -0,336$ ;  $p = 0,039$ ).

### ***Số rối loạn khoáng xương đồng thời***

Sclerostin có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời. Ở nhóm BTM chung, sclerostin tăng dần theo số lượng rối loạn, đạt cao nhất ở nhóm có 4 rối loạn với trung vị 1552,90 (794,84-2253,65) pg/mL ( $p = 0,009$ ). Xu hướng này tiếp tục ghi nhận ở nhóm G5ND ( $p = 0,043$ ), với nhóm có 4 rối loạn đồng thời có sclerostin cao nhất, trung vị 2252,50 (1946,00-2532,10) pg/mL.

### ***Mật độ xương, các chỉ số T-score, Z-score***

Mối liên quan giữa sclerostin với tình trạng loãng xương và MĐX ở các giai đoạn BTM phức tạp và không đồng nhất. Không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa về sclerostin theo tình trạng loãng xương tại CSTL. Tại xương đùi (CXĐ, TBXĐ), sclerostin cao hơn có ý nghĩa ở nhóm loãng xương so với không loãng xương trong nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ). Ở các nhóm BTM chung, G3-4 và G5ND, sclerostin thấp hơn ở bệnh nhân có Z-score  $\leq -2SD$  so với nhóm Z-score  $> -2SD$  ( $p < 0,05$ ).

Tương quan và hồi quy đơn biến cho thấy sclerostin có mối liên quan nghịch có ý nghĩa với MĐX và T-score tại CXĐ và TBXĐ ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ). Hồi quy logistic đơn biến cho thấy sclerostin có xu hướng liên quan thuận với nguy cơ loãng xương tại TBXĐ, đạt ý nghĩa thống kê khi gộp 2 nhóm lọc máu (G5HD và G5PD) với OR = 2,103 (KTC 95%: 1,011-4,373;  $p = 0,047$ ), trong khi các nhóm còn lại không có ý nghĩa thống kê.

## **Chương 4 BÀN LUẬN**

### **4.1. Nồng độ sclerostin huyết thanh trên đối tượng nghiên cứu**

#### ***Nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm bệnh nhân BTM chưa lọc máu***

Nồng độ sclerostin huyết thanh nhóm G3-4 (940,65 (371,49-1588,00) pg/mL) và nhóm G5ND (1316,45 (867,98-1982,90) pg/mL) đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); nhóm G5ND cao hơn nhóm G3-4 và cả hai nhóm lọc máu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Đáng chú ý, nhóm G5ND có nồng độ sclerostin cao nhất trong tất cả các nhóm nghiên cứu, gợi ý những đặc điểm rối loạn đặc trưng của giai đoạn cuối BTM khi chưa được điều chỉnh bởi các liệu pháp

điều trị thay thế thận. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu quốc tế, trong đó Pelletier và cộng sự ghi nhận sclerostin tăng cao hơn ở nhóm có MLCT thấp và cao nhất ở nhóm BTM giai đoạn cuối.

Về cơ chế, giả thuyết giảm thải trừ qua thận khi MLCT giảm là hướng giải thích được đặt ra đầu tiên; tuy nhiên nghiên cứu của Cejka cho thấy đào thải sclerostin qua thận thực tế tăng khi chức năng thận suy giảm, gợi ý tăng sản xuất sclerostin ngoài xương có thể là cơ chế chủ đạo hơn. Nhìn chung, kết quả của chúng tôi cùng các nghiên cứu quốc tế khẳng định sclerostin tăng rõ rệt ở bệnh nhân BTM do nhiều cơ chế phối hợp; việc chuẩn hóa phương pháp xét nghiệm, xử lý mẫu và thời điểm phân tích là cần thiết để nâng cao tính nhất quán giữa các nghiên cứu.

#### ***Nồng độ sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ và lọc màng bụng***

Nồng độ sclerostin ở nhóm G5HD (584,21 (301,18-1479,50) pg/mL) và nhóm G5PD (684,21 (407,48-940,35) pg/mL) đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê và thấp hơn nhóm G5ND có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$  và  $p < 0,001$  tương ứng), nhưng không khác biệt có ý nghĩa giữa hai phương thức lọc máu ( $p = 0,839$ ).

Đây là một trong số ít nghiên cứu so sánh đồng thời nồng độ sclerostin trên nhiều nhóm BTM (chứng, G3-4, G5ND, G5HD, G5PD) trong cùng một thiết kế, trong khi hầu hết nghiên cứu trong y văn chỉ khảo sát một phương thức điều trị đơn lẻ. Phát hiện nồng độ sclerostin cao nhất ở nhóm G5ND - cao hơn cả hai nhóm lọc máu - mang ý nghĩa bệnh sinh quan trọng, phản ánh tổng hòa của ba quá trình: tăng tổng hợp sclerostin tại tế bào xương do rối loạn chuyển hóa khoáng xương nặng nề, thiếu cơ chế thanh thải ngoài thận, và mất cân bằng nội tiết chưa được điều chỉnh. Từ góc độ này, việc bắt đầu lọc máu có thể có vai trò điều tiết mức độ ức chế tạo xương qua con đường Wnt thông qua giảm nồng độ sclerostin. Tuy nhiên, sự giảm sclerostin sau khi lọc máu không đồng nghĩa với phục hồi hoàn toàn chuyển hóa xương, vì nồng độ ở cả hai phương thức lọc máu vẫn cao hơn nhóm chứng - gợi ý cần có các can thiệp bổ sung nhắm đến con đường Wnt/ $\beta$ -catenin,

đặc biệt với các thuốc ức chế sclerostin đang được nghiên cứu, cùng với việc chuẩn hóa phương pháp định lượng sclerostin như điều kiện tiên quyết để triển khai chỉ dấu này trong theo dõi và tiên lượng bệnh nhân BTM.

#### **4.2. Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với các rối loạn khoáng xương, mật độ xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn** ***Canxi hiệu chỉnh***

Sclerostin khác biệt có ý nghĩa theo tình trạng canxi hiệu chỉnh (CaHC) ở nhóm BTM chung và nhóm G5ND, với xu hướng giảm dần từ nhóm giảm canxi máu đến tăng canxi máu ( $p < 0,05$ ); tương quan nghịch có ý nghĩa với CaHC ở toàn bộ nhóm BTM ( $r = -0,208$ ;  $p = 0,006$ ) nhưng không duy trì khi phân tích theo phân nhóm, và hồi quy đơn biến xác nhận CaHC là yếu tố liên quan nghịch với sclerostin ở nhóm BTM chung ( $\beta = -0,220$ ;  $p = 0,004$ ). So với y văn, mối liên quan giữa canxi và sclerostin cũng không đồng nhất về chiều hướng và mức độ giữa các nghiên cứu (Pelletier, Se Hwa Kim, Cejka, Lu, Kuo), tùy thuộc giai đoạn bệnh và quần thể khảo sát. Điều này có thể do canxi huyết thanh được điều hòa rất chặt chẽ với biên độ dao động hẹp, nên kém nhạy hơn PTH trong phản ánh các thay đổi sâu của chuyển hóa xương - góp phần giải thích vì sao hệ số tương quan trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối thấp dù vẫn đạt ý nghĩa thống kê.

#### ***Phospho***

Ở nhóm BTM chung, sclerostin cao nhất ở nhóm giảm phospho máu, thấp nhất ở nhóm phospho bình thường ( $p < 0,05$ ), nhưng không ghi nhận tương quan trực tiếp có ý nghĩa ở bất kỳ nhóm BTM nào ( $p > 0,05$ ), phù hợp với tính không đồng nhất được ghi nhận trong y văn. Sự vắng mặt của mối liên quan trực tiếp có thể do tác động của phospho lên sclerostin mang tính gián tiếp qua các yếu tố trung gian như FGF-23 và PTH - trong đó PTH mới là yếu tố điều hòa trực tiếp gen SOST; đồng thời phospho máu chỉ phản ánh khoảng 1% tổng lượng phospho cơ thể và biến động nhiều theo bữa ăn, thời gian trong ngày và chu kỳ lọc máu, nên việc đo tại một thời điểm khó phản ánh chính xác tình trạng phospho trung bình của bệnh nhân.

## ***PTH***

Sclerostin khác biệt có ý nghĩa theo tình trạng PTH ở hai nhóm lọc máu (G5HD, G5PD) và ở nhóm BTM chung ( $p < 0,05$ ); tương quan và hồi quy đơn biến đều xác nhận mối liên quan nghịch có ý nghĩa ở ba nhóm này ( $r$  và  $\beta$  dao động từ  $-0,18$  đến  $-0,45$ ,  $p < 0,05$ ), nhưng không đạt ý nghĩa ở nhóm G3-4 và G5ND. Y văn quốc tế cũng ghi nhận sự phân tách tương tự theo giai đoạn bệnh: ở BTM chưa lọc máu, kết quả không đồng nhất, dao động từ không có liên quan (Pelletier) đến tương quan thuận mất ý nghĩa sau hiệu chỉnh đa biến (Kanbay, Se Hwa Kim, Romejko); ở bệnh nhân lọc máu, phần lớn nghiên cứu ghi nhận tương quan nghịch nhất quán (Cejka, Abdallah, Delanaye, Kuo), ngoại trừ một số trường hợp không đạt ý nghĩa (Lu).

Việc mỗi liên quan nghịch chỉ rõ ràng ở nhóm lọc máu có thể được giải thích bởi: chức năng thận tồn lưu và các cơ chế bù trừ ở giai đoạn G3-4/G5ND có thể che lấp một phần mối liên quan; nồng độ và khoảng biến thiên PTH ở bệnh nhân lọc máu cao và rộng hơn rõ rệt, tạo điều kiện thuận lợi hơn để phát hiện tương quan (phù hợp với giả thuyết của Kanbay về vai trò của mức iPTH thấp trong việc che lấp mối liên quan); và bản thân quá trình lọc máu (loại bỏ độc tố urê, thay đổi acid-base, biến động canxi-phospho, sử dụng các thuốc điều chỉnh khoáng chất) có thể trực tiếp làm thay đổi trực PTH-sclerostin. Về mặt bệnh sinh, cân bằng PTH-sclerostin phản ánh tình trạng chu chuyển xương: PTH cao đi kèm sclerostin thấp tương ứng với chu chuyển xương cao (cường cận giáp), còn PTH bị ức chế đi kèm sclerostin tăng cao tương ứng với bệnh xương bất sản/chu chuyển thấp. Nhìn chung, mối quan hệ PTH-sclerostin không mang tính tuyến tính xuyên suốt các giai đoạn BTM mà chỉ trở nên rõ ràng ở bệnh nhân lọc máu, gợi ý chiến lược điều trị CKD-MBD không nên chỉ tập trung kiểm soát PTH đơn thuần mà cần theo dõi đồng thời cả hai chỉ số.

## ***Vitamin D 25(OH)D***

Không ghi nhận sự khác biệt hay mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sclerostin và 25(OH)D trong nghiên cứu của chúng tôi ( $p > 0,05$ ). Y văn về mối quan hệ này còn nhiều tranh cãi: một số nghiên

cứu can thiệp cho thấy bổ sung vitamin D không làm thay đổi đáng kể sclerostin (Kaur), trong khi paricalcitol có thể làm tăng nhẹ sclerostin nhưng mất ý nghĩa sau hiệu chỉnh theo PTH (Torino); ngược lại một số nghiên cứu quan sát lại ghi nhận tương quan thuận giữa sclerostin và 25(OH)D (Pietrzyk, Tartaglione). Kết quả của chúng tôi gợi ý rằng ở bệnh nhân BTM, 25(OH)D có thể không phải là yếu tố quyết định chính đối với sclerostin huyết thanh - phát hiện này có ý nghĩa lâm sàng khi cho thấy việc bổ sung vitamin D tự nhiên nhằm điều chỉnh thiếu hụt vitamin D có thể không tác động trực tiếp lên chuyển hóa xương qua con đường sclerostin, dù vitamin D vẫn giữ vai trò thiết yếu qua các cơ chế khác. Cần thêm các nghiên cứu can thiệp với cỡ mẫu lớn hơn, phương pháp định lượng đồng nhất và thời gian theo dõi đủ dài để làm rõ hơn vấn đề này.

### ***Phosphatase kiềm toàn phần t-ALP***

t-ALP có tương quan và mối liên quan nghịch có ý nghĩa với sclerostin trong phân tích đơn biến ở nhóm BTM chung ( $r = -0,207$ ,  $\beta = -0,216$ ;  $p < 0,05$ ) và nhóm G5PD ( $\beta = -0,336$ ;  $p = 0,039$ ), nhưng không còn ý nghĩa trong mô hình hồi quy đa biến. Kết quả này phù hợp với y văn ghi nhận mối liên quan nghịch giữa ALP và sclerostin (Pietrzyk; Nakagawa - mối liên quan giảm rõ sau hiệu chỉnh theo PTH, với phân tích trung gian cho thấy PTH tác động trực tiếp lên chỉ số chu chuyển xương hơn là qua vai trò trung gian của sclerostin). Cần lưu ý nghiên cứu của chúng tôi sử dụng t-ALP (ALP toàn phần) thay vì b-ALP (đặc hiệu xương), làm giảm tính đặc hiệu của chỉ số do t-ALP còn phản ánh nguồn gốc ngoài xương (gan, đường mật) - có thể là một phần lý do hệ số tương quan thấp hơn các nghiên cứu dùng b-ALP, và cũng góp phần giải thích việc mất ý nghĩa trong mô hình đa biến, bên cạnh vai trò gây nhiễu của PTH - yếu tố có ảnh hưởng mạnh và độc lập lên cả hai chỉ số. Về mặt lâm sàng, sclerostin không nên được diễn giải đơn độc mà cần xem xét cùng PTH, b-ALP và các thông số khoáng khác theo khuyến cáo KDIGO, nhằm phân loại chính xác hơn thể bệnh xương và định hướng điều trị.

### ***Số rối loạn khoáng xương đồng thời***

Sclerostin khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời. Ở nhóm BTM chung, sclerostin tăng dần theo số lượng rối loạn, đạt cao nhất ở nhóm có 4 rối loạn (trung vị 1552,90 (794,84-2253,65) pg/mL;  $p = 0,009$ ) - cao gấp khoảng 3 lần so với nhóm chỉ có 1 rối loạn (492,13 pg/mL); xu hướng tương tự ghi nhận ở nhóm G5ND ( $p = 0,043$ ), với nhóm có 4 rối loạn đạt trung vị cao nhất 2252,50 (1946,00-2532,10) pg/mL. Hồi quy tuyến tính cho thấy số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời là yếu tố liên quan thuận, độc lập với sclerostin, có ý nghĩa ở cả mô hình đơn biến và đa biến tại nhóm BTM chung ( $\beta = 0,249$ ;  $p < 0,001$ ) và nhóm G5ND ( $\beta = 0,254$ ;  $p = 0,020$ ); ở nhóm G3-4, mối liên quan chỉ đạt ý nghĩa ở ngưỡng biên trong mô hình đa biến ( $\beta = 0,431$ ;  $p = 0,051$ ), gợi ý ảnh hưởng này có thể bị che lấp bởi các yếu tố nhiễu ở giai đoạn sớm của bệnh.

Đây là một trong những phát hiện quan trọng nhất của nghiên cứu. Khác với các chỉ số truyền thống như PTH, canxi, phospho hay 25(OH)D - mỗi chỉ số chỉ phản ánh một rối loạn riêng lẻ trong bức tranh phức tạp của CKD-MBD - sclerostin dường như gia tăng có hệ thống theo mức độ tích lũy các rối loạn khoáng xương, gợi ý tiềm năng của sclerostin như một "chỉ dấu tổng hợp" phản ánh gánh nặng chung của CKD-MBD, có thể hỗ trợ bác sĩ lâm sàng phân tầng nguy cơ mà không cần theo dõi riêng lẻ nhiều chỉ số. Mối liên quan này rõ nhất ở nhóm G5ND - phản ánh trạng thái tích lũy bất lợi của CKD-MBD khi chưa có can thiệp lọc máu, kết hợp giữa tăng sản xuất sclerostin do các kích thích bất lợi từ môi trường chuyển hóa xương rối loạn và giảm thanh thải qua thận.

Từ góc độ bệnh sinh, phát hiện này gợi ý một vòng xoắn bệnh lý: các rối loạn canxi, phospho, PTH và 25(OH)D kích thích tế bào xương tăng sản xuất sclerostin, trong khi suy giảm chức năng thận đồng thời làm giảm thanh thải, dẫn đến tích lũy nồng độ cao; sclerostin tăng cao tiếp tục ức chế Wnt/ $\beta$ -catenin, làm xấu đi chuyển hóa xương và tạo điều kiện cho vôi hóa mạch máu, từ đó làm trầm trọng thêm các rối loạn khoáng xương hiện có. Việc phá vỡ vòng xoắn này, đặc biệt qua

các liệu pháp nhắm đích sclerostin, có thể là một hướng điều trị đáng quan tâm. Bệnh nhân có số rối loạn khoáng xương càng nhiều cần được theo dõi sclerostin chặt chẽ hơn, do nồng độ sclerostin cao đã được ghi nhận liên quan đến nguy cơ vôi hóa mạch máu, biến cố tim mạch và tử vong ở bệnh nhân BTM. Tuy nhiên, do thiết kế cắt ngang, nghiên cứu chưa thể xác định mối quan hệ nhân quả giữa sclerostin và số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời; cần các nghiên cứu theo dõi dọc và các thử nghiệm can thiệp nhắm đích sclerostin để làm rõ hơn vấn đề này, cũng như khả năng tích hợp biến số này vào các mô hình dự báo nguy cơ trong tương lai.

### ***Mật độ xương, các chỉ số T-score, Z-score***

Mối liên quan giữa sclerostin với tình trạng loãng xương và MĐX trong nghiên cứu của chúng tôi phức tạp và không đồng nhất: không có khác biệt có ý nghĩa tại CSTL; sclerostin cao hơn có ý nghĩa ở nhóm loãng xương so với không loãng xương tại xương đùi (CXĐ, TBXĐ) ở nhóm G5HD ( $p < 0,05$ ); ngược lại, ở các nhóm BTM chung, G3-4 và G5ND, sclerostin thấp hơn ở bệnh nhân có Z-score  $\leq -2SD$  ( $p < 0,05$ ). Tương quan và hồi quy đơn biến xác nhận mối liên quan nghịch giữa sclerostin với MĐX và T-score tại CXĐ/TBXĐ ở nhóm G5HD; hồi quy logistic cho thấy sclerostin liên quan thuận với nguy cơ loãng xương tại TBXĐ, đạt ý nghĩa khi gộp hai nhóm lọc máu (OR = 2,103; KTC 95%: 1,011-4,373;  $p = 0,047$ ).

Sự không đồng nhất này cũng được ghi nhận rộng rãi trong y văn, với chiều hướng tương quan trái ngược giữa các nghiên cứu: Cejka ghi nhận tương quan thuận ở cả ba vị trí đo trên bệnh nhân LMCK; Abdallah và Lu ghi nhận tương quan nghịch tại CXĐ và CSTL (trong đó Lu còn xác định tuổi cao và giới nữ - không phải DKK1 - là các yếu tố độc lập liên quan đến MĐX thấp); Ishimura ghi nhận tương quan thuận, độc lập tại xương quay; Kuo ghi nhận tương quan thuận mạnh tại CSTL ở bệnh nhân lọc màng bụng. Sự khác biệt về chiều hướng theo nhóm điều trị thay thế thận và vị trí đo cho thấy vai trò của sclerostin trong bệnh sinh rối loạn xương phụ thuộc nhiều vào bối cảnh bệnh lý cụ thể, do nồng độ sclerostin huyết thanh không chỉ phản ánh

tác động ức chế tạo xương mà còn chịu ảnh hưởng của số lượng/hoạt động tế bào xương và khả năng thanh thải qua thận.

Một số yếu tố có thể giải thích sự không đồng nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Tại CSTL, MĐX đo bằng DXA có thể bị ảnh hưởng bởi canxi hóa mạch máu chủ bụng và dây chằng ở bệnh nhân BTM, dẫn đến đánh giá quá cao MĐX thực tế - có thể giải thích việc không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa tại vị trí này. Về giai đoạn bệnh: ở giai đoạn sớm/trung bình (G3-4, G5ND), cường cận giáp thứ phát chiếm ưu thế có thể ức chế biểu hiện sclerostin đồng thời làm tăng chu chuyển và hủy xương, nên MĐX thấp (Z-score thấp) đi kèm sclerostin thấp - phản ánh đáp ứng sinh lý với PTH cao hơn là vai trò nhân quả trực tiếp; ngược lại ở bệnh nhân lọc máu (đặc biệt G5HD), tình trạng bệnh xương giảm chu chuyển/bất sản cùng giảm thanh thải qua thận có thể làm nổi bật mối liên quan nghịch giữa sclerostin và MĐX, trong đó sclerostin cao có thể góp phần ức chế tạo xương, tuy chưa thể khẳng định quan hệ nhân quả do thiết kế quan sát cắt ngang.

Việc mối liên quan giữa sclerostin và nguy cơ loãng xương chỉ đạt ý nghĩa khi gộp hai nhóm lọc máu có thể phản ánh việc tăng cỡ mẫu cải thiện công suất thống kê, đồng thời hai nhóm này có đặc điểm sinh lý bệnh tương đồng của giai đoạn cuối BTM (tích lũy độc chất urê, rối loạn khoáng xương nặng, giảm thanh thải sclerostin). Tuy nhiên, G5HD và G5PD vẫn khác biệt về động học thanh thải chất tan, tốc độ loại bỏ dịch và mức độ viêm mạn tính, nên việc gộp nhóm - dù tăng công suất thống kê - cũng có thể che lấp sự khác biệt thực sự giữa hai phương thức lọc máu; do đó phát hiện này nên được xem như một giả thuyết cần kiểm định thêm hơn là một kết luận khẳng định. Ngoài ra, nghiên cứu không thực hiện sinh thiết xương nên không thể đánh giá ảnh hưởng của từng thể bệnh xương thận (theo phân loại TMV) lên mối quan hệ sclerostin-MĐX; sự khác biệt trong cách phân loại bằng Z-score (so với quần thể cùng tuổi/giới, phát hiện bất thường ở người trẻ) và T-score (so với người trẻ khỏe mạnh, phản ánh tích lũy mất xương, phổ biến hơn ở người lớn tuổi/lọc máu kéo dài) cũng góp phần giải thích các phát hiện phân tán theo nhóm tuổi.

Tổng hợp lại, sclerostin có liên quan đến MĐX và tình trạng loãng xương ở bệnh nhân BTM, nhưng mối liên quan này không đồng nhất và phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, vị trí đánh giá và phương pháp phân loại, đồng thời chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố trong hệ thống điều hòa khoáng-xương phức tạp của CKD-MBD. Trong thực hành lâm sàng, việc đánh giá nguy cơ loãng xương và rối loạn khoáng-xương ở bệnh nhân BTM cần tiếp cận toàn diện, kết hợp nhiều chỉ số sinh học (PTH, các dấu ấn chu chuyển xương, FGF-23, phospho, canxi, vitamin D) cùng đánh giá lâm sàng và mật độ xương, thay vì dựa vào sclerostin đơn độc.

## HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Bên cạnh những kết quả đạt được, nghiên cứu còn một số hạn chế cần được ghi nhận:

Thứ nhất, nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp cắt ngang, đơn trung tâm, do đó chỉ phản ánh mối liên quan tại một thời điểm mà không thể xác lập quan hệ nhân quả giữa nồng độ sclerostin huyết thanh với rối loạn khoáng xương và mật độ xương. Việc theo dõi diễn tiến sclerostin theo thời gian và đánh giá tác động của can thiệp điều trị đòi hỏi các nghiên cứu tiến cứu với thời gian theo dõi dài hơn.

Thứ hai, về tiêu chuẩn tham chiếu chẩn đoán tổn thương xương, nghiên cứu chưa thực hiện sinh thiết xương, vốn được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chính xác kiểu hình tổn thương xương (turnover, khoáng hóa, thể tích xương) trong CKD-MBD. Việc đánh giá chủ yếu dựa trên các dấu ấn sinh học và đo mật độ xương bằng DXA, do đó có thể chưa phản ánh đầy đủ tình trạng vi cấu trúc và chuyển hóa xương thực sự, đặc biệt trong bối cảnh có sự không đồng nhất về kiểu hình tổn thương xương ở bệnh nhân BTM.

Thứ ba, cỡ mẫu ở một số phân nhóm còn khiêm tốn, đặc biệt khi đưa vào các mô hình phân tích đa biến (hồi quy logistic đa biến) với nhiều biến độc lập, có thể làm giảm độ ổn định của ước lượng và hạn chế khả năng khái quát hóa kết quả. Các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn và có kế hoạch hiệu chỉnh thống kê phù hợp sẽ giúp củng cố độ tin cậy của các mối liên quan được ghi nhận.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về nồng độ sclerostin huyết thanh trên 233 đối tượng bao gồm 60 người khỏe mạnh (nhóm chứng) và 173 bệnh nhân bệnh thận mạn (32 bệnh nhân giai đoạn 3-4, 52 bệnh nhân giai đoạn 5 chưa lọc máu, 51 bệnh nhân giai đoạn 5 lọc máu chu kỳ và 38 bệnh nhân giai đoạn 5 lọc màng bụng liên tục ngoại trú), chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

- Trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh của nhóm bệnh nhân bệnh thận mạn chung là 870,37 (399,61-1524,80) pg/mL, cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh khi phân tích từng nhóm bệnh thận mạn G3-4, G5ND, G5HD, G5PD đều cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm chưa lọc máu, trung vị nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm G5ND (1316,45 (867,98-1982,90) pg/mL) cao hơn ở nhóm G3-4 (940,65 (371,49-1588,00) pg/mL) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm lọc máu, sự khác biệt về nồng độ sclerostin huyết thanh không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm lọc máu chu kỳ G5HD (584,21 (301,18-1479,50) pg/mL) và lọc màng bụng G5PD (684,21 (407,48-940,35) pg/mL) ( $p > 0,05$ ).

- Nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm BTM giai đoạn 5 chưa lọc máu (G5ND) cao hơn ở 2 nhóm bệnh nhân đã lọc máu (G5HD và G5PD) có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

### **MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ SCLEROSTIN HUYẾT THANH VỚI RỐI LOẠN KHOÁNG XƯƠNG VÀ VỚI MẬT ĐỘ XƯƠNG Ở ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

#### ***Mối liên quan giữa sclerostin và các yếu tố trong bệnh thận mạn***

- Tuổi có tương quan thuận và là yếu tố tác động độc lập lên nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm bệnh thận mạn chung, nhóm G3-4 và nhóm G5HD.

- Ở nhóm G3-4, mức lọc cầu thận có tương quan nghịch với sclerostin trong phân tích đơn biến.

- Ở nhóm G5HD, thời gian lọc máu là yếu tố liên quan nghịch độc lập với sclerostin huyết thanh.

- Ở nhóm G5PD, số lượng tiểu cầu có tương quan thuận với sclerostin trong phân tích đơn biến.

***Mối liên quan giữa sclerostin huyết thanh và các rối loạn khoáng xương***

- Số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời có tương quan thuận và là yếu tố tác động độc lập lên nồng độ sclerostin huyết thanh ở nhóm bệnh thận mạn chung, nhóm G3-4 và nhóm G5ND; nồng độ sclerostin tăng dần theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời và đạt cao nhất ở nhóm có 4 rối loạn khoáng xương đồng thời.

- Ở nhóm bệnh thận mạn chung, CaHC, t-ALP và PTH có tương quan nghịch với sclerostin trong phân tích đơn biến.

- Ở nhóm G5HD, PTH có tương quan nghịch với sclerostin trong phân tích đơn biến.

- Ở nhóm G5PD, PTH và t-ALP có tương quan nghịch với sclerostin trong phân tích đơn biến.

***Mối liên quan giữa sclerostin và mật độ xương***

- Ở nhóm bệnh thận mạn chung, G3-4 và G5ND, nồng độ sclerostin huyết thanh thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân có Z-score  $\leq -2$  SD so với nhóm Z-score  $> -2$  SD.

- Ở nhóm G5HD, nồng độ sclerostin huyết thanh cao hơn ở nhóm loãng xương so với nhóm không loãng xương tại vị trí toàn bộ xương đùi và cổ xương đùi, đồng thời ghi nhận tương quan nghịch giữa sclerostin với mật độ xương và T-score tại các vị trí này.

- Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy sclerostin huyết thanh có xu hướng liên quan thuận với nguy cơ loãng xương tại toàn bộ xương đùi; mối liên quan này đạt ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân lọc máu (G5HD và G5PD gộp chung), với OR = 2,103 (KTC 95%: 1,011-4,373; p = 0,047), tương ứng nguy cơ loãng xương tăng gấp 2,103 lần khi nồng độ sclerostin tăng gấp e lần.

## KIẾN NGHỊ

Từ nghiên cứu về nồng độ sclerostin huyết thanh và mối liên quan với rối loạn khoáng xương, mật độ xương ở các giai đoạn bệnh thận mạn (BTM), chúng tôi đề xuất:

### **- Về định lượng sclerostin huyết thanh ở bệnh nhân BTM**

Nồng độ sclerostin huyết thanh tăng cao có ý nghĩa thống kê ở tất cả các giai đoạn BTM so với người khỏe mạnh có chức năng thận bình thường, gợi ý có thể xem xét định lượng sclerostin như một dấu ấn sinh học bổ sung trong đánh giá CKD-MBD. Tuy nhiên, do đây là nghiên cứu cắt ngang đơn trung tâm, chưa xác định ngưỡng cắt và hiện chưa có khuyến cáo KDIGO về sử dụng sclerostin thường quy, cần có thêm các nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm để xác định giá trị ứng dụng lâm sàng của marker này.

### **- Về mối liên quan với rối loạn khoáng xương**

Nồng độ sclerostin tăng dần theo số lượng rối loạn khoáng xương đồng thời, phản ánh mức độ nặng tổng thể của CKD-MBD. Kết quả này gợi ý rằng kiểm soát toàn diện các rối loạn khoáng xương bao gồm canxi, phospho, PTH và vitamin D có thể góp phần điều chỉnh gián tiếp nồng độ sclerostin. Cần nghiên cứu theo dõi dọc để xác định hiệu quả can thiệp điều trị lên nồng độ sclerostin theo thời gian.

### **- Về mối liên quan với mật độ xương và nguy cơ loãng xương**

Sclerostin huyết thanh có liên quan có ý nghĩa với mật độ xương tại xương đùi ở bệnh nhân lọc máu chu kỳ, đồng thời phân tích hồi quy logistic cho thấy tăng nồng độ sclerostin làm tăng nguy cơ loãng xương tại toàn bộ xương đùi ở bệnh nhân lọc máu. Kết quả này gợi ý tiềm năng của sclerostin trong hỗ trợ đánh giá nguy cơ loãng xương ở bệnh nhân lọc máu, và cần được kiểm chứng thêm qua các nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

## **CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Vo, Hoai Huong Thi.; Nguyen, Thanh Van Hoang; Phan, Minh Phuong Thi Vo, Tam. Serum Sclerostin Levels and Their Association with Mineral and Bone Disorders in Hemodialysis Versus Peritoneal Dialysis Patients: A Cross-Sectional Comparative Study in Vietnam. *Kidney Dial.* 2026, 6, 35. <https://doi.org/10.3390/kidneydial6020035>.
2. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong. Association between serum sclerostin levels and chronic kidney disease-mineral and bone disorders in hemodialysis patients. *Tạp chí Y Dược Huế.* 2026;16 (02). 25-31.
3. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong, Vo Tam. Serum sclerostin levels in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Hue Journal of Medicine and Pharmacy.* 2025;15(6):118-124.
4. Võ Thị Hoài Hương, Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Phan Thị Minh Phương, Trần Thị Bích Ngọc, Phan Ngọc Tam, Võ Tam. Nghiên cứu các rối loạn khoáng xương, loãng xương và nồng độ sclerostin huyết thanh trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 5 chưa điều trị thay thế thận suy. In: *Hội Thấp khớp học Việt Nam. Kỷ yếu Hội nghị khoa học thường niên lần thứ XXII*; 2025. 549(2):196-203.
5. Võ Thị Hoài Hương, Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Phan Thị Minh Phương, Trần Thị Bích Ngọc, Võ Thắng, Võ Tam. Khảo sát rối loạn khoáng xương và mật độ xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.* 2025;28(10):89-96.
6. Nguyễn Hoàng Thanh Vân, Võ Thị Hoài Hương. Mối liên quan giữa nồng độ sclerostin huyết thanh và các rối loạn khoáng xương trên bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3, 4. *Tạp chí Y Dược Huế - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.* 2025;15(1):189-194.

**HUE UNIVERSITY  
HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**VO THI HOAI HUONG**

**SERUM SCLEROSTIN LEVELS IN PATIENTS WITH  
CHRONIC KIDNEY DISEASE:  
ASSOCIATION WITH MINERAL–BONE DISORDERS AND  
BONE MINERAL DENSITY**

**Major: INTERNAL MEDICINE  
Code: 9 72 01 07**

**SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION IN MEDICINE**

**HUE - 2026**

This work was completed at:  
**HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY,  
HUE UNIVERSITY**

Scientific supervisors:

**PhD. NGUYEN HOANG THANH VAN**

**Assoc. Prof., PhD. PHAN THI MINH PHUONG**

Reviewer 1: Assoc. Prof., PhD. Nguyen Van Tuan

Reviewer 2: Assoc. Prof., PhD. Tran Thua Nguyen

Reviewer 3: PhD. Le Thi Hong Van

The dissertation will be defended before the Hue University-level Dissertation Examination Council, to be held at the Dissertation Defense Hall - Hue University, 03 Le Loi Street, Hue City, at 08:00 on November 23, 2026

The dissertation is available at:

- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University
- National Library of Vietnam
- Learning Resource Center - Hue University

**HUE UNIVERSITY  
HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**VO THI HOAI HUONG**

**SERUM SCLEROSTIN LEVELS IN PATIENTS WITH  
CHRONIC KIDNEY DISEASE:  
ASSOCIATION WITH MINERAL–BONE DISORDERS AND  
BONE MINERAL DENSITY**

**Major: INTERNAL MEDICINE  
Code: 9 72 01 07**

**SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION IN MEDICINE**

**HUE - 2026**

# INTRODUCTION

## 1. BACKGROUND

Chronic kidney disease (CKD) is one of the major global health challenges, with a rapidly rising prevalence in recent years. CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a common complication that increases mortality and reduces patients' quality of life; it is manifested by abnormalities of calcium, phosphorus, parathyroid hormone, vitamin D, bone turnover and mineralization, together with vascular calcification.

Sclerostin is a glycoprotein secreted by osteocytes that inhibits the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, a key mechanism in the differentiation and activity of osteoblasts. Elevated sclerostin levels have been reported to be associated with the degree of renal function decline, mineral and bone disorders, changes in bone mineral density, and vascular calcification in CKD patients. Meanwhile, the treatment of osteoporosis in this patient group remains highly limited because antiresorptive drugs (such as bisphosphonates) are contraindicated in people with impaired renal function. Anti-sclerostin antibodies (such as romosozumab) are considered a potential therapeutic approach, but data on their efficacy and safety in CKD patients, particularly in advanced stages and on dialysis, remain limited. Moreover, existing studies have mostly examined sclerostin in individual patient groups (non-dialysis, maintenance hemodialysis, or peritoneal dialysis), and no study has simultaneously compared sclerostin levels across multiple groups within the same population. In Vietnam and Southeast Asia, this remains an unaddressed research gap. Based on this practical need, we conducted the study entitled: **"Serum sclerostin levels in patients with chronic kidney disease: association with mineral–bone disorders and bone mineral density"** with the following objectives:

1. *To determine serum sclerostin levels in patients with stage 3-5 CKD not on dialysis, stage 5 CKD on maintenance hemodialysis and on peritoneal dialysis, compared with a control group with normal renal function.*

2. *To investigate the association between serum sclerostin levels and some characteristics of CKD, mineral–bone disorders, and bone mineral density in CKD patients.*

## **2. CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION**

### **Scientific significance:**

This study provides the first data in Vietnam on serum sclerostin levels in patients with stage 3-5 CKD not on dialysis, on maintenance hemodialysis, and on peritoneal dialysis, adding to the domestic database on this potential biomarker in CKD-MBD. The analysis of the association of sclerostin with CKD characteristics, mineral and bone parameters, and bone mineral density helps clarify the pathogenesis of CKD-MBD and provides baseline data for further studies on the value of sclerostin in this patient group.

### **Practical significance:**

First, the study provides initial descriptive data on serum sclerostin levels in CKD patient groups in Vietnam, suggesting the role of sclerostin as a biomarker in the assessment of CKD-MBD and serving as a basis for further studies on the value of this marker for disease monitoring.

Second, the association between sclerostin levels and mineral–bone parameters and bone mineral density may help identify clinical features requiring attention in patients at risk of more severe bone disorders. Identifying factors associated with sclerostin in each group may help guide CKD-MBD monitoring strategies appropriate to each disease stage, although prospective and interventional studies are still needed to confirm the clinical value of sclerostin in the management of CKD-MBD.

## **3. STRUCTURE OF THE DISSERTATION**

The dissertation consists of 142 pages: Introduction 3 pages, literature review 27 pages, subjects and methods 27 pages, results 32 pages, discussion 50 pages, conclusions 2 pages, recommendations 1 page. The dissertation includes 27 tables, 6 figures, 1 diagram, 10 charts, and 141 references, of which 10 are in Vietnamese and 131 are in English.

### **Chapter 1 LITERATURE REVIEW**

#### **1.1. MINERAL AND BONE DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

In 2005, KDIGO introduced the term CKD-MBD, which broadened the earlier concept of "renal osteodystrophy" and

encompasses three groups of manifestations: abnormalities of calcium/phosphorus/PTH/vitamin D; abnormalities of bone turnover, mineralization, and volume; and vascular/soft tissue calcification.

Regarding pathogenesis, the FGF-23-Klotho axis plays a central role: declining renal function raises serum phosphorus, stimulating an increase in FGF-23 to promote urinary phosphate excretion and suppress calcitriol synthesis; in advanced stages, Klotho deficiency causes FGF-23 resistance, creating a self-amplifying pathological vicious cycle. Calcitriol deficiency appears very early, even before calcium-phosphorus disturbances, due to reduced CYP27B1 activity, early elevation of FGF-23, and accumulation of uremic toxins. Secondary hyperparathyroidism is the convergent result of three signals: hyperphosphatemia, decreased calcitriol, and hypocalcemia.

## **1.2. SERUM SCLEROSTIN IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: ASSOCIATION WITH MINERAL–BONE DISORDERS AND BONE MINERAL DENSITY**

### ***1.2.1. Overview of sclerostin and its role in the skeletal system***

#### ***1.2.1.1. Overview of sclerostin***

Two rare autosomal recessive genetic diseases - sclerosteosis and van Buchem disease - have been described since the 1950s and are characterized by excessive bone growth. In 2001, Brunkow et al. identified the SOST gene as the cause of sclerosteosis; it encodes sclerostin, a protein secreted by mature osteocytes. Van Buchem disease involves the loss of a segment of the regulatory region of the gene, reducing sclerostin synthesis, whereas sclerosteosis (a more severe phenotype, accompanied by syndactyly) involves a nonsense mutation directly in the SOST gene; both are linked to the 17q12-q21 locus. Sclerostin is a glycoprotein of 213 amino acids with many positive charges that enable it to bind to the B-propeller domain of the Wnt co-receptors LRP5/LRP6.

#### ***1.2.1.2. The role of sclerostin in bone metabolism***

Sclerostin, secreted by mature osteocytes, together with Dkk-1 inhibits the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway by binding to LRP5/6, preventing the activation of target genes and reducing  $\beta$ -catenin accumulation in the nucleus of osteoblasts - the central mechanism of physiological bone formation. Sclerostin has a dual effect: it

directly inhibits bone formation by blocking Wnt/ $\beta$ -catenin, while indirectly promoting bone resorption by decreasing OPG expression, increasing the RANKL/OPG ratio, and activating osteoclasts. Sclerostin is therefore a central inhibitory regulator of bone remodeling, and its dysregulated expression is associated with both excessive bone formation (sclerosteosis, van Buchem disease) and bone loss (osteoporosis).

### ***1.2.2. Sclerostin in chronic kidney disease: association with mineral–bone disorders and bone mineral density***

In addition to the central role of PTH in renal osteodystrophy, sclerostin is considered an important pathogenic factor in CKD-MBD. In mouse models, increased sclerostin expression and Wnt/ $\beta$ -catenin inhibition appear very early, even before changes in PTH and FGF-23 and before bone and cardiovascular damage; the number of sclerostin-positive osteocytes rises transiently and then falls as hyperparathyroidism worsens, indicating that sclerostin is subject to negative feedback regulation by PTH. As renal function declines, sclerostin levels rise due to reduced clearance and increased production from bone, contributing to worsening of impaired bone formation, increased FGF-23, vitamin D disturbances, and mineral imbalance. Sclerostin is also regulated by chronic inflammation (TNF- $\alpha$ , IL-6, NF- $\kappa$ B, NLRP3) and uremic toxins, acting as a link between mineral disorders and chronic inflammation in CKD.

### ***1.2.3. The role of anti-sclerostin antibodies in the treatment of osteoporosis in chronic kidney disease patients***

Romosozumab is a monoclonal antibody that neutralizes sclerostin and has a dual mechanism of both promoting bone formation and inhibiting bone resorption (transient increase in P1NP, sustained decrease in CTX). Studies show a marked increase in BMD compared with placebo, alendronate, and teriparatide, including in maintenance hemodialysis patients and in mild-to-moderate CKD (ARCH, FRAME), with generally acceptable safety; in CKD patients overall, anti-sclerostin drugs show the highest fracture-reducing efficacy compared with other drug classes. However, some analyses warn of cardiovascular risk in those with pre-existing risk factors (CKD, diabetes, cardiovascular history), and use in CKD stage  $\geq 3B$  requires

caution because of the unclear role in adynamic bone disease as well as the potential to promote vascular calcification. New research directions such as aptamers targeting the loop3 region of sclerostin have shown preliminary equivalent efficacy without cardiovascular adverse effects in animal models, opening the potential for safer treatment, although further confirmation through clinical trials in humans is needed.

### **1.3. RESEARCH RELATED TO THE TOPIC**

#### ***1.3.1. International studies***

Non-dialysis CKD group: studies by Pelletier (2013) and Kanbay (2014) consistently showed that serum sclerostin levels are higher than in healthy individuals and increase progressively with the degree of renal function decline.

Maintenance hemodialysis (HD) group - the most extensively studied population: biochemically, sclerostin is inversely correlated with bone turnover and PTH, but positively correlated with age, BMI, and FGF-23 (de Mare 2019, Delanaye 2014); in addition, sclerostin expression in bone also increases in parallel with FGF-23 according to the severity of renal failure (Lima, 2023). The prognostic value for mortality remains contradictory: Nakagawa (2022, 8-year follow-up, n=654) found that sclerostin was not associated with mortality, whereas Goncalves (2014, 10-year follow-up, n=91) identified high sclerostin as an independent predictor of all-cause mortality.

Peritoneal dialysis (PD) group: unlike HD, sclerostin here is positively correlated with bone mineral density (Kuo, 2019 - the first study to demonstrate this association) and also has predictive value for cardiovascular events and mortality (Gong, 2018), supported by histological evidence showing increased sclerostin expression in bone (de Oliveira, 2015).

Thus, the association between sclerostin and CKD-MBD parameters differs among renal replacement therapy groups, and the current research gap is the lack of studies covering multiple CKD groups within a single population.

#### ***1.3.2. Studies in Vietnam***

In Vietnam, no study has yet been published on serum sclerostin levels in CKD patients.

## **Chapter 2**

### **SUBJECTS AND METHODS**

#### **2.1. STUDY SUBJECTS**

##### **2.1.1. Study time and location**

The study was conducted from 05/2023 to 12/2025 at the Department of Nephrology - Rheumatology, the Department of Hemodialysis, Hue Central Hospital, and the Internal Medicine Clinic, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, on 173 patients with CKD at various stages and 60 healthy individuals as the control group.

##### **2.1.2. Patient groups**

A total of 173 CKD patients were divided into 4 groups according to stage and treatment modality: 32 patients at stage G3-4, 52 patients at stage G5 not on dialysis (G5ND), 51 patients at stage G5 on maintenance hemodialysis (G5HD), and 38 patients at stage G5 on peritoneal dialysis (G5PD).

Inclusion criteria: meeting the diagnostic criteria for CKD according to KDIGO 2012; the non-dialysis groups had no indication for renal replacement therapy; the dialysis groups (HD/PD) had been stably treated for  $\geq 3$  months; age  $\geq 18$ ; and consent to participate in the study.

Exclusion criteria: acute kidney injury or acute exacerbation of CKD; acute infection/severe inflammation/hemodynamic instability; history of kidney transplantation; current use of drugs affecting bone metabolism (long-term corticosteroids, immunosuppressants, osteoporosis medications, high-dose vitamin D); malignancy; chronic hepatitis/cirrhosis; contraindications to bone mineral density measurement; psychiatric/cognitive disorders; pregnant or breastfeeding women.

##### **2.1.3. Control group**

The group included 60 adults aged  $\geq 18$  years undergoing routine health check-ups at the Internal Medicine Clinic, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, comparable in age and sex to the patient groups; normal renal function ( $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ); no history of chronic kidney disease, metabolic bone disease, or

endocrine disease affecting bone metabolism; no use of drugs affecting mineral-bone metabolism in the previous 3 months; no smoking/alcohol dependence; no active chronic inflammatory, malignant, or autoimmune disease; and consent to participate in the study.

## **2.2. STUDY CONTENT AND METHODS**

### **2.2.1. Study design**

Analytical cross-sectional study.

### **2.2.2. Sample size calculation**

The sample size was calculated using the formula for comparing two independent groups (Mann-Whitney test), based on effect sizes from previous studies (Cohen's  $d \approx 0.90$ , corresponding to  $P \approx 0.73$ ), with  $\alpha = 0.05$  and  $\beta = 0.20$ , giving a minimum sample size of 25 subjects/group; all study groups met this sample size. The study applied an unbalanced allocation design, with the control group ( $n=60$ ) larger than each patient group in order to increase the precision of the reference comparison. Non-probability, purposive sampling was used; cases with missing laboratory data were excluded by listwise deletion (missing rate below 10%).

### **2.2.3. Study equipment**

ABBOTT CELL-DYN RUBY hematology analyzer; Cobas 8000 and AU5800 biochemistry systems (Roche, Beckman Coulter); sclerostin quantification by ELISA on a TECAN SUNRISE microplate reader (Switzerland) with Magellan V.75 software; bone mineral density measurement with an EXCELLUS DXA machine (OSTEOSYS, Korea); and standardized equipment for anthropometric and blood pressure measurements.

### **2.2.4. Study procedures**

**Clinical variables:** Height, weight, BMI, blood pressure, duration of CKD since diagnosis, and dialysis duration.

**Paraclinical variables:** Complete blood count, urea, creatinine, eGFR (CKD-EPI 2009 formula), albumin; mineral and bone parameters including albumin-corrected total calcium, phosphorus,  $Ca \times P$  product, PTH, 25(OH)D, t-ALP, with disorders assessed according to KDOQI 2003 criteria by CKD stage; the composite variable "number of

concurrent mineral and bone disorders" (0-4) was calculated from 4 parameters: calcium, phosphorus, PTH, and 25(OH)D.

**Bone mineral density measurement:** By DXA at the lumbar spine (L1-L4) and femur (femoral neck, total hip); osteoporosis was diagnosed according to WHO 1994 criteria based on T-score (normal  $\geq -1$ ; osteopenia  $-2.5$  to  $-1$ ; osteoporosis  $\leq -2.5$ ; severe osteoporosis:  $\leq -2.5$  with a history of fracture) for postmenopausal women and men over 50 years of age; Z-score was used for the remaining age groups.

**Serum sclerostin quantification:** By ELISA using a commercial Abbexa kit (UK); serum samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  and thawed only once; optical density (OD) was read at a wavelength of 450 nm, and sclerostin concentration was interpolated from the standard curve.

#### ***2.2.5. Data processing methods***

Data were analyzed using SPSS Statistics 27.0. Qualitative variables were presented as frequencies and percentages, and tested by  $\chi^2$  or Fisher's exact test. Quantitative variables were assessed for normality by the Shapiro-Wilk test; if normally distributed, they were presented as mean  $\pm$  standard deviation and compared by t-test (2 groups) or ANOVA ( $\geq 3$  groups); if not normally distributed, they were presented as median (interquartile range) and compared by Mann-Whitney (2 groups) or Kruskal-Wallis ( $\geq 3$  groups). Correlations were assessed using Pearson's coefficient (normal distribution) or Spearman's coefficient (non-normal distribution).

Univariate and multivariate linear regression were used to identify factors associated with sclerostin levels, with the multivariate model including 4 basic variables (age, sex, number of concurrent mineral and bone disorders, t-ALP) for the G3-4, G5ND, and overall CKD groups, with the addition of dialysis duration for the two dialysis groups (G5HD, G5PD). Bone mineral density was not included in this multivariate model on the grounds of biological plausibility (sclerostin is considered a regulatory factor rather than a consequence of BMD); the sclerostin-BMD association was analyzed separately by univariate regression. Multicollinearity was checked using the VIF coefficient (variables with  $\text{VIF} > 5$  were removed); some skewed variables (sclerostin, platelets, PTH, 25(OH)D) were log-transformed before being entered into the model. Binary logistic regression was used to

investigate the association between sclerostin and osteoporosis (according to WHO 1994), presented as OR and 95% CI. The threshold for statistical significance was  $p < 0.05$ .

### **2.3. ETHICS IN RESEARCH**

The study was approved by the hospital and department heads, and was approved by the Biomedical Research Ethics Committee of Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University (No. H2023/045). The costs of sclerostin testing and other costs arising from the study were covered by the researchers to ensure the best interests of the patients.

## **Chapter 3 RESULTS**

### **3.1. General characteristics of the study subjects**

- Age: The median age of the control group was 48.00 (39.00-59.00); the overall CKD group was 53.00 (37.00-64.00); the difference in age was not statistically significant between the control group and the overall CKD group and each CKD group ( $p > 0.05$ ).

- Sex: the control group had a male/female ratio of 25/35, similar to the CKD group with a male/female ratio of 96/77 ( $p > 0.05$ ).

- BMI: the control group had a mean BMI of  $24.58 \pm 2.48$  kg/m<sup>2</sup>, statistically significantly higher than the CKD group ( $20.91 \pm 3.34$  kg/m<sup>2</sup>;  $p < 0.001$ ).

- Duration since CKD diagnosis was 24 (7.00-60.00) months; the G3-4 group had the shortest duration and the G5HD group had the longest.

- Dialysis duration of the G5HD group was 48.00 (18.00-72.00) months, longer than the G5PD group (36.00 (24.00-66.00) months), but the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

- Blood pressure: SBP and DBP in the overall CKD group were statistically significantly higher than in the control group ( $p < 0.001$ ).

- Hemoglobin: mean  $9.20 \pm 1.92$  g/dL in the overall CKD group, decreasing with disease stage (G3-4 higher than G5ND); Hb in the G5PD group was statistically significantly higher than in the G5HD group ( $p < 0.05$ ).

- Platelet count: the median across the entire study population was 237.00 (180.00-302.00) G/L; the G3-4 group was highest (300.00 (219.50-353.00) G/L), and the G5HD group was lowest (214.00 (170.00-278.00) G/L).

- Serum albumin: median 35.30 (31.00-38.80) g/L; albumin in the G3-4 group was lower than in the G5ND group, and the G5PD group was lower than the G5HD group, both statistically significant ( $p < 0.05$ ).

- Urea, creatinine, glomerular filtration rate: differences were statistically significant between the control group and each CKD group ( $p < 0.05$ ).

### **3.2. Mineral and bone characteristics and bone mineral density of the study subjects**

- Corrected calcium (cCa): mean  $2.20 \pm 0.23$  mmol/L in CKD patients; cCa in the G3-4 group was higher than in the G5ND group, and the G5HD group was higher than the G5PD group, both statistically significant ( $p < 0.05$ ).

- Serum phosphorus: mean  $1.83 \pm 0.57$  mmol/L; phosphorus in the G3-4 group was lower than in the G5ND group, and the G5HD group was higher than the G5PD group, both statistically significant ( $p < 0.05$ ).

- Calcium x phosphorus product (Ca x P):  $3.83$  (3.01-4.81) mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup> in the overall CKD group; differences between G3-4 and G5ND, and between G5HD and G5PD, were both statistically significant ( $p < 0.05$ ).

- Serum PTH: the median across the entire CKD group was 257.30 (89.98-530.10) pg/mL. The G3-4 group was 61.58 (44.65-80.11) pg/mL, statistically significantly lower than the G5ND group (238.90 (143.15-377.40) pg/mL;  $p < 0.001$ ). In the G5HD and G5PD groups, median PTH was 364.50 (171.90-947.50) pg/mL and 751.90 (303.00-1428.00) pg/mL, respectively, a statistically significant difference between the two dialysis groups ( $p < 0.05$ ).

- 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]: the median across the entire group was 22.87 (14.3-32.23) ng/mL. There was no statistically significant difference between the G3-4 and G5ND groups ( $p > 0.05$ ); the G5HD group had a statistically significantly higher level than the G5PD group ( $p < 0.001$ ).

- Total alkaline phosphatase (t-ALP): median 69.60 (51.80-106.40) U/L in the overall CKD group. There was no statistically significant difference between the non-dialysis groups ( $p > 0.05$ ); among the dialysis groups, t-ALP in the G5HD group was statistically significantly higher than in the G5PD group ( $p < 0.05$ ).

- Number of concurrent mineral and bone disorders: mineral and bone disorders (MBD) were common complications in CKD patients, with 68.78% of cases having 2-3 concurrent MBD.

- Bone mineral density, T-score, Z-score, and osteoporosis/osteopenia status: BMD was highest at the lumbar spine (LS) and lowest at the femoral neck (FN) in CKD patients. The prevalence of osteoporosis and osteopenia accounted for more than 2/3 of the overall CKD patients, and was highest in the G5PD group (~90%).

### **3.3. Serum sclerostin levels in the study subjects**

- The median serum sclerostin level of the overall CKD group was 870.37 (399.61-1524.80) pg/mL, statistically significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ); sclerostin levels in each of the G3-4, G5ND, G5HD, and G5PD groups were all statistically significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ).

- Among the non-dialysis groups, the median sclerostin of the G5ND group (1316.45 (867.98-1982.90) pg/mL) was statistically significantly higher than the G3-4 group (940.65 (371.49-1588.00) pg/mL) ( $p < 0.05$ ).

- Among the dialysis groups, the difference in sclerostin levels between the G5HD group (584.21 (301.18-1479.50) pg/mL) and the G5PD group (684.21 (407.48-940.35) pg/mL) was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

- Serum sclerostin levels in the stage 5 CKD non-dialysis group (G5ND) were statistically significantly higher than in the 2 dialysis patient groups (G5HD and G5PD) ( $p < 0.05$ ).

### **3.4. Association between serum sclerostin levels and mineral–bone disorders and bone mineral density in the study subjects**

#### ***Age***

Sclerostin levels tended to increase progressively with age group in the overall CKD group and the G3-4 group, which was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Age and sclerostin were positively correlated in

all CKD groups, statistically significant in the overall CKD, G3-4, and G5HD groups ( $p < 0.05$ ); age was a statistically significant positive factor affecting sclerostin in the overall CKD and G3-4 groups (univariate and multivariate) and the G5HD group (multivariate) ( $p < 0.05$ ).

### ***Sex***

Sclerostin levels in males were higher than in females in most study groups; however, the difference was statistically significant only in the control group ( $p < 0.05$ ).

### ***BMI***

No significant association was found between BMI and sclerostin in the CKD groups in correlation analysis as well as in univariate and multivariate regression ( $p > 0.05$ ).

### ***Duration of chronic kidney disease and dialysis duration***

Both CKD duration and dialysis duration were statistically significantly inversely correlated with sclerostin in the G5HD group ( $p < 0.05$ ); dialysis duration was an independent, statistically significant inversely associated factor with sclerostin in multivariate regression in this group ( $p < 0.05$ ).

### ***Blood pressure***

There was no statistically significant difference in sclerostin levels between CKD patients with and without hypertension ( $p > 0.05$ ).

### ***Hemoglobin***

No statistically significant correlation was found between Hb and sclerostin; linear regression also showed that Hb was not an independent factor associated with sclerostin.

### ***Platelets***

Platelet count was statistically significantly positively correlated with sclerostin in the G5PD group ( $r = 0.420$ ;  $p = 0.009$ ); univariate regression confirmed platelets as a significantly associated factor with sclerostin in this group ( $\beta = 0.396$ ;  $p = 0.014$ ).

### ***Serum albumin***

Albumin and sclerostin had no statistically significant correlation or linear regression association at any CKD stage ( $p > 0.05$ ).

### ***Urea, creatinine, and glomerular filtration rate***

The association between renal function indices and sclerostin was complex and inconsistent across CKD stages, reflecting changes in the

pathophysiological mechanisms and regulation of sclerostin according to the degree of renal function decline.

### ***Corrected calcium***

There was a statistically significant difference in sclerostin according to cCa status in the overall CKD group and the G5ND group, with sclerostin tending to decrease progressively from the hypocalcemia group through the normal calcium group to the hypercalcemia group ( $p < 0.05$ ). There was a significant inverse correlation between cCa and sclerostin in the entire CKD group ( $r = -0.208$ ;  $p = 0.006$ ), which was not maintained in subgroup analysis; univariate regression confirmed cCa as a significantly inversely associated factor with sclerostin in the overall CKD group ( $\beta = -0.220$ ;  $p = 0.004$ ).

### ***Phosphorus***

In the overall CKD group, sclerostin was highest in the hypophosphatemia group, followed by the hyperphosphatemia group, and lowest in the normal phosphorus group ( $p < 0.05$ ); no significant correlation between phosphorus and sclerostin was found in any CKD group ( $p > 0.05$ ).

### ***Ca x P product***

There was no statistically significant difference in sclerostin between the normal and elevated Ca x P groups; no significant correlation between Ca x P and sclerostin was found in any CKD subgroup ( $p > 0.05$ ).

### ***PTH***

Sclerostin differed statistically significantly according to PTH status in the two dialysis groups (G5HD and G5PD) as well as in the overall CKD group ( $p < 0.05$ ). There was a significant inverse correlation between sclerostin and PTH in the overall CKD group ( $r = -0.219$ ;  $p = 0.004$ ), the G5HD group ( $r = -0.444$ ;  $p = 0.001$ ), and the G5PD group ( $r = -0.341$ ;  $p = 0.036$ ); univariate regression confirmed PTH as a significantly inversely associated factor with sclerostin in all three groups ( $\beta = -0.181$ ,  $p = 0.017$ ;  $\beta = -0.446$ ,  $p = 0.001$ ;  $\beta = -0.358$ ,  $p = 0.027$ , respectively).

### ***Vitamin D 25(OH)D***

There was no statistically significant difference in sclerostin between groups classified by 25(OH)D status ( $\leq 30$  ng/mL versus  $>$

30 ng/mL) ( $p > 0.05$ ); correlation and linear regression analyses also found no significant association ( $p > 0.05$ ).

#### ***Total alkaline phosphatase (t-ALP)***

t-ALP was statistically significantly inversely correlated with sclerostin in the overall CKD group ( $r = -0.207$ ;  $p = 0.006$ ); univariate regression confirmed t-ALP as a significantly inversely associated factor with sclerostin in the overall CKD group ( $\beta = -0.216$ ;  $p = 0.004$ ) and the G5PD group ( $\beta = -0.336$ ;  $p = 0.039$ ).

#### ***Number of concurrent mineral and bone disorders***

Sclerostin differed statistically significantly among subgroups according to the number of concurrent mineral and bone disorders. In the overall CKD group, sclerostin increased progressively with the number of disorders, reaching its highest level in the group with 4 disorders, with a median of 1552.90 (794.84-2253.65) pg/mL ( $p = 0.009$ ). This trend was also observed in the G5ND group ( $p = 0.043$ ), with the group having 4 concurrent disorders having the highest sclerostin, with a median of 2252.50 (1946.00-2532.10) pg/mL.

#### ***Bone mineral density, T-score, and Z-score indices***

The association between sclerostin and osteoporosis and BMD at the CKD stages was complex and inconsistent. No significant difference in sclerostin was found according to osteoporosis status at the LS. At the femur (FN, TH), sclerostin was significantly higher in the osteoporosis group than in the non-osteoporosis group within the G5HD group ( $p < 0.05$ ). In the overall CKD, G3-4, and G5ND groups, sclerostin was lower in patients with a Z-score  $\leq -2$  SD than in the Z-score  $> -2$  SD group ( $p < 0.05$ ).

Correlation and univariate regression showed that sclerostin had a significant inverse association with BMD and T-score at the FN and TH in the G5HD group ( $p < 0.05$ ). Univariate logistic regression showed that sclerostin tended to be positively associated with the risk of osteoporosis at the TH, reaching statistical significance when the 2 dialysis groups (G5HD and G5PD) were combined, with OR = 2.103 (95% CI: 1.011-4.373;  $p = 0.047$ ), whereas the remaining groups were not statistically significant.

## Chapter 4

### DISCUSSION

#### 4.1. Serum sclerostin levels in the study subjects

##### *Serum sclerostin levels in non-dialysis CKD patients*

Serum sclerostin levels in the G3-4 group (940.65 (371.49-1588.00) pg/mL) and the G5ND group (1316.45 (867.98-1982.90) pg/mL) were both statistically significantly higher than the control group ( $p < 0.05$ ); the G5ND group was higher than the G3-4 group and both dialysis groups, which was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Notably, the G5ND group had the highest sclerostin level among all study groups, suggesting disorders characteristic of end-stage CKD when not modified by renal replacement therapies. These results are consistent with many international studies, in which Pelletier et al. reported higher sclerostin in the group with lower GFR and highest in the end-stage CKD group.

Regarding mechanisms, the hypothesis of reduced renal clearance as GFR declines was the first explanation proposed; however, the study by Cejka showed that renal elimination of sclerostin actually increases as renal function declines, suggesting that increased extraosseous production of sclerostin may be the more dominant mechanism. Overall, our results together with international studies confirm that sclerostin is markedly elevated in CKD patients due to multiple combined mechanisms; standardization of assay methods, sample handling, and timing of analysis is necessary to improve consistency across studies.

##### *Serum sclerostin levels in maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis patients*

Sclerostin levels in the G5HD group (584.21 (301.18-1479.50) pg/mL) and the G5PD group (684.21 (407.48-940.35) pg/mL) were both statistically significantly higher than the control group and statistically significantly lower than the G5ND group ( $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ , respectively), but did not differ significantly between the two dialysis modalities ( $p = 0.839$ ).

This is one of the few studies to simultaneously compare sclerostin levels across multiple CKD groups (control, G3-4, G5ND, G5HD,

G5PD) within the same design, whereas most studies in the literature examined only a single treatment modality. The finding that sclerostin levels were highest in the G5ND group - higher than both dialysis groups - carries important pathogenic significance, reflecting the combined effect of three processes: increased sclerostin synthesis by osteocytes due to severe mineral and bone metabolism disorders, the lack of extrarenal clearance mechanisms, and uncorrected endocrine imbalance. From this perspective, the initiation of dialysis may play a role in modulating the degree of inhibition of bone formation via the Wnt pathway by lowering sclerostin levels. However, the reduction in sclerostin after dialysis does not mean complete restoration of bone metabolism, since levels in both dialysis modalities remained higher than the control group - suggesting the need for additional interventions targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway, particularly with sclerostin inhibitors currently under investigation, along with the standardization of sclerostin assay methods as a prerequisite for deploying this marker in monitoring and prognosis of CKD patients.

#### **4.2. Association between serum sclerostin levels and mineral–bone disorders and bone mineral density in chronic kidney disease patients**

##### ***Corrected calcium***

Sclerostin differed significantly according to corrected calcium (cCa) status in the overall CKD group and the G5ND group, with a progressive decrease from the hypocalcemia group to the hypercalcemia group ( $p < 0.05$ ); there was a significant inverse correlation with cCa in the entire CKD group ( $r = -0.208$ ;  $p = 0.006$ ) but this was not maintained in subgroup analysis, and univariate regression confirmed cCa as an inversely associated factor with sclerostin in the overall CKD group ( $\beta = -0.220$ ;  $p = 0.004$ ). Compared with the literature, the association between calcium and sclerostin was also inconsistent in direction and magnitude among studies (Pelletier, Se Hwa Kim, Cejka, Lu, Kuo), depending on disease stage and the population studied. This may be because serum calcium is very tightly regulated within a narrow range of fluctuation, and is therefore less sensitive than PTH in reflecting profound changes in bone metabolism - helping to explain why the correlation coefficient in our study was relatively low although still statistically significant.

### ***Phosphorus***

In the overall CKD group, sclerostin was highest in the hypophosphatemia group and lowest in the normal phosphorus group ( $p < 0.05$ ), but no significant direct correlation was found in any CKD group ( $p > 0.05$ ), consistent with the heterogeneity noted in the literature. The absence of a direct association may be because the effect of phosphorus on sclerostin is indirect, via intermediary factors such as FGF-23 and PTH - of which PTH is the direct regulator of the SOST gene; in addition, serum phosphorus reflects only about 1% of total body phosphorus and varies considerably with meals, time of day, and the dialysis cycle, so a single-time-point measurement can hardly reflect a patient's average phosphorus status accurately.

### ***PTH***

Sclerostin differed significantly according to PTH status in the two dialysis groups (G5HD, G5PD) and in the overall CKD group ( $p < 0.05$ ); correlation and univariate regression both confirmed a significant inverse association in these three groups ( $r$  and  $\beta$  ranging from -0.18 to -0.45,  $p < 0.05$ ), but did not reach significance in the G3-4 and G5ND groups. The international literature has also reported a similar separation by disease stage: in non-dialysis CKD, results are inconsistent, ranging from no association (Pelletier) to a positive correlation that lost significance after multivariate adjustment (Kanbay, Se Hwa Kim, Romejko); in dialysis patients, most studies have reported a consistent inverse correlation (Cejka, Abdallah, Delanaye, Kuo), except for some cases that did not reach significance (Lu).

The fact that the inverse association was evident only in the dialysis groups may be explained by the following: residual renal function and compensatory mechanisms at stages G3-4/G5ND may partially mask the association; PTH levels and range of variation in dialysis patients are markedly higher and wider, making it easier to detect a correlation (consistent with Kanbay's hypothesis regarding the role of low iPTH levels in masking the association); and the dialysis process itself (removal of uremic toxins, acid-base changes, calcium-phosphorus fluctuations, use of mineral-regulating drugs) may directly alter the PTH-sclerostin axis. Pathogenically, the PTH-sclerostin balance reflects the state of bone turnover: high PTH with correspondingly low

sclerostin corresponds to high bone turnover (hyperparathyroidism), whereas suppressed PTH with elevated sclerostin corresponds to adynamic bone disease/low turnover. Overall, the PTH-sclerostin relationship is not linear across CKD stages but becomes apparent only in dialysis patients, suggesting that CKD-MBD treatment strategies should not focus on PTH control alone but should monitor both indices simultaneously.

### ***Vitamin D 25(OH)D***

No statistically significant difference or association was found between sclerostin and 25(OH)D in our study ( $p > 0.05$ ). The literature on this relationship remains controversial: some interventional studies showed that vitamin D supplementation did not significantly change sclerostin (Kaur), while paricalcitol may slightly increase sclerostin but lose significance after adjustment for PTH (Torino); conversely, some observational studies reported a positive correlation between sclerostin and 25(OH)D (Pietrzyk, Tartaglione). Our results suggest that in CKD patients, 25(OH)D may not be the main determinant of serum sclerostin - a finding with clinical significance in that supplementing natural vitamin D to correct vitamin D deficiency may not directly affect bone metabolism via the sclerostin pathway, although vitamin D still plays an essential role through other mechanisms. Further interventional studies with larger sample sizes, uniform assay methods, and sufficiently long follow-up are needed to clarify this issue.

### ***Total alkaline phosphatase (t-ALP)***

t-ALP had a significant inverse correlation and association with sclerostin in univariate analysis in the overall CKD group ( $r = -0.207$ ,  $\beta = -0.216$ ;  $p < 0.05$ ) and the G5PD group ( $\beta = -0.336$ ;  $p = 0.039$ ), but was no longer significant in the multivariate regression model. This result is consistent with the literature reporting an inverse association between ALP and sclerostin (Pietrzyk; Nakagawa - the association decreased markedly after adjustment for PTH, with mediation analysis showing that PTH acts directly on bone turnover markers rather than through the mediating role of sclerostin).

### ***Number of concurrent mineral and bone disorders***

Sclerostin differed statistically significantly among subgroups according to the number of concurrent mineral and bone disorders. In the overall CKD group, sclerostin increased progressively with the number of disorders, reaching its highest level in the group with 4 disorders (median 1552.90 (794.84-2253.65) pg/mL;  $p = 0.009$ ) - about 3 times higher than the group with only 1 disorder (492.13 pg/mL); a similar trend was observed in the G5ND group ( $p = 0.043$ ), with the group having 4 disorders reaching the highest median of 2252.50 (1946.00-2532.10) pg/mL. Linear regression showed that the number of concurrent mineral and bone disorders was a positively and independently associated factor with sclerostin, significant in both univariate and multivariate models in the overall CKD group ( $\beta = 0.249$ ;  $p < 0.001$ ) and the G5ND group ( $\beta = 0.254$ ;  $p = 0.020$ ); in the G3-4 group, the association reached only borderline significance in the multivariate model ( $\beta = 0.431$ ;  $p = 0.051$ ), suggesting that this effect may be masked by confounders in the early stage of the disease.

This is one of the most important findings of the study. Unlike traditional indices such as PTH, calcium, phosphorus, or 25(OH)D - each of which reflects only a single disorder within the complex picture of CKD-MBD - sclerostin appears to increase systematically with the degree of accumulation of mineral and bone disorders, suggesting the potential of sclerostin as a "composite marker" reflecting the overall burden of CKD-MBD, which may help clinicians stratify risk without having to monitor multiple indices individually. This association was clearest in the G5ND group - reflecting the unfavorable cumulative state of CKD-MBD before dialysis intervention, combining increased sclerostin production due to adverse stimuli from the disordered bone metabolic environment and decreased renal clearance.

From a pathogenic perspective, this finding suggests a vicious cycle: disorders of calcium, phosphorus, PTH, and 25(OH)D stimulate osteocytes to increase sclerostin production, while declining renal function simultaneously reduces clearance, leading to accumulation of high levels; elevated sclerostin continues to inhibit Wnt/ $\beta$ -catenin, worsening bone metabolism and facilitating vascular calcification, thereby aggravating existing mineral and bone disorders. Breaking

this cycle, particularly through sclerostin-targeted therapies, may be a therapeutic direction worth considering. Patients with more mineral and bone disorders need closer sclerostin monitoring, since high sclerostin levels have been reported to be associated with the risk of vascular calcification, cardiovascular events, and mortality in CKD patients. However, owing to the cross-sectional design, the study cannot determine a causal relationship between sclerostin and the number of concurrent mineral and bone disorders; longitudinal follow-up studies and sclerostin-targeted interventional trials are needed to further clarify this issue, as well as the possibility of integrating this variable into future risk prediction models.

### ***Bone mineral density, T-score, and Z-score indices***

The association between sclerostin and osteoporosis and BMD in our study was complex and inconsistent: there was no significant difference at the LS; sclerostin was significantly higher in the osteoporosis group than in the non-osteoporosis group at the femur (FN, TH) in the G5HD group ( $p < 0.05$ ); conversely, in the overall CKD, G3-4, and G5ND groups, sclerostin was lower in patients with a Z-score  $\leq -2$  SD ( $p < 0.05$ ). Correlation and univariate regression confirmed an inverse association between sclerostin and BMD and T-score at the FN/TH in the G5HD group; logistic regression showed that sclerostin was positively associated with the risk of osteoporosis at the TH, reaching significance when the two dialysis groups were combined (OR = 2.103; 95% CI: 1.011-4.373;  $p = 0.047$ ).

This heterogeneity is also widely recognized in the literature, with opposing directions of correlation among studies: Cejka reported a positive correlation at all three measurement sites in maintenance hemodialysis patients; Abdallah and Lu reported an inverse correlation at the FN and LS (in which Lu also identified older age and female sex - not DKK1 - as independent factors associated with low BMD); Ishimura reported an independent positive correlation at the radius; Kuo reported a strong positive correlation at the LS in peritoneal dialysis patients. The differences in direction according to renal replacement therapy group and measurement site show that the role of sclerostin in the pathogenesis of bone disorders depends heavily on the specific pathological context, since serum sclerostin

levels reflect not only the effect of inhibiting bone formation but are also influenced by the number/activity of osteocytes and renal clearance capacity.

Several factors may explain the heterogeneity in our study. At the LS, BMD measured by DXA may be affected by aortic and ligamentous calcification in CKD patients, leading to overestimation of true BMD - which may explain the lack of a significant association at this site. Regarding disease stage: in the early/intermediate stages (G3-4, G5ND), predominant secondary hyperparathyroidism may suppress sclerostin expression while increasing bone turnover and resorption, so that low BMD (low Z-score) accompanies low sclerostin - reflecting a physiological response to high PTH rather than a direct causal role; conversely, in dialysis patients (especially G5HD), low-turnover/adynamic bone disease together with reduced renal clearance may accentuate the inverse association between sclerostin and BMD, in which high sclerostin may contribute to suppressing bone formation, although a causal relationship cannot be confirmed owing to the cross-sectional observational design.

The fact that the association between sclerostin and osteoporosis risk reached significance only when the two dialysis groups were combined may reflect that a larger sample size improves statistical power, and that these two groups share similar pathophysiological features of end-stage CKD (accumulation of uremic toxins, severe mineral and bone disorders, reduced sclerostin clearance). However, G5HD and G5PD still differ in solute clearance kinetics, fluid removal rate, and degree of chronic inflammation, so pooling the groups - while increasing statistical power - may also mask true differences between the two dialysis modalities; this finding should therefore be viewed as a hypothesis requiring further testing rather than a definitive conclusion. In addition, the study did not perform bone biopsy and therefore could not assess the influence of each type of renal bone disease (according to the TMV classification) on the sclerostin-BMD relationship; differences in classification using Z-score (compared with the same-age/sex population, detecting abnormalities in younger people) and T-score (compared with healthy young adults, reflecting cumulative bone loss, more common in older people/long-term dialysis) also help explain the findings that were scattered across age groups.

In summary, sclerostin is associated with BMD and osteoporosis in CKD patients, but this association is inconsistent and depends on disease stage, assessment site, and classification method, and is influenced by multiple factors within the complex mineral-bone regulatory system of CKD-MBD. In clinical practice, the assessment of osteoporosis and mineral-bone disorders in CKD patients requires a comprehensive approach, combining multiple biological indices (PTH, bone turnover markers, FGF-23, phosphorus, calcium, vitamin D) together with clinical assessment and bone mineral density measurement, rather than relying on sclerostin alone.

## **LIMITATIONS OF THE STUDY**

In addition to the results achieved, the study has several limitations that should be acknowledged:

First, the study was designed as a cross-sectional, single-center study and therefore reflects associations at a single point in time and cannot establish a causal relationship between serum sclerostin levels and mineral–bone disorders and bone mineral density. Monitoring the course of sclerostin over time and evaluating the effects of therapeutic interventions require prospective studies with longer follow-up.

Second, regarding the reference standard for diagnosing bone lesions, the study did not perform bone biopsy, which is considered the gold standard for accurately assessing the bone lesion phenotype (turnover, mineralization, bone volume) in CKD-MBD. The assessment relied mainly on biomarkers and DXA bone mineral density measurement, and therefore may not fully reflect the true bone microarchitecture and metabolism, especially given the heterogeneity of bone lesion phenotypes in CKD patients.

Third, the sample size in some subgroups was modest, especially when entered into multivariate analysis models (multivariable logistic regression) with many independent variables, which may reduce the stability of the estimates and limit the generalizability of the results. Future studies with larger sample sizes and appropriate statistical adjustment plans will help strengthen the reliability of the associations observed.

## **CONCLUSIONS**

Through a study of 233 subjects, including 60 healthy individuals with normal renal function (control group) and 173 patients with chronic kidney disease (CKD) at multiple stages, specifically 32 patients at stages 3-4 (G3-4), 52 patients at stage 5 not on dialysis (G5ND), 51 patients at stage 5 on maintenance hemodialysis (G5HD), and 38 patients at stage 5 on continuous ambulatory peritoneal dialysis (G5PD), we draw the following conclusions:

### **1. Serum sclerostin concentration in the study subjects**

- In the control group, sclerostin was higher in males than in females ( $p < 0.05$ ). In the CKD group, sclerostin increased with age group in the overall CKD group and in G3-4 ( $p < 0.05$ ).

- The median serum sclerostin concentration of the overall CKD group was 870.37 (399.61-1524.80) pg/mL, statistically significantly higher than that of the control group ( $p < 0.05$ ). When analyzed separately, the median serum sclerostin concentrations of the G3-4, G5ND, G5HD, and G5PD groups were all statistically significantly higher than that of the control group ( $p < 0.05$ ).

- Among the non-dialysis groups, the median serum sclerostin concentration in G5ND (1316.45 (867.98-1982.90) pg/mL) was statistically significantly higher than in G3-4 (940.65 (371.49-1588.00) pg/mL) ( $p < 0.05$ ).

- Among the dialysis groups, the difference in serum sclerostin concentration between the maintenance hemodialysis group G5HD (584.21 (301.18-1479.50) pg/mL) and the peritoneal dialysis group G5PD (684.21 (407.48-940.35) pg/mL) was not statistically significant ( $p > 0.05$ ).

- Serum sclerostin concentration in stage 5 CKD patients not on dialysis (G5ND) was statistically significantly higher than in both dialysis groups (G5HD and G5PD) ( $p < 0.05$ ).

### **2. Association between serum sclerostin concentration and mineral-bone disorders and bone mineral density in the study subjects**

#### **2.1. Association between sclerostin and factors in chronic kidney disease**

- Age was positively correlated with, and was an independent factor affecting, serum sclerostin concentration in the overall CKD group, G3-4, G5ND, and G5HD.

- In G3-4, glomerular filtration rate was inversely correlated with sclerostin in univariate analysis.

- In G5HD, dialysis duration was an independent inversely associated factor with serum sclerostin.

- In G5PD, platelet count was positively correlated with sclerostin in univariate analysis.

## **2.2. Association between serum sclerostin and mineral–bone disorders**

- The number of concurrent mineral and bone disorders was an independent, positively associated factor with sclerostin in the overall CKD group ( $p < 0.001$ ) and G5ND ( $p = 0.020$ ); in G3-4 the association was borderline ( $p = 0.051$ ). Sclerostin was highest in the group with 4 concurrent disorders (overall CKD  $p = 0.009$ ; G5ND  $p = 0.043$ ).

- In the overall CKD group, corrected calcium (CaHC), PTH, and total alkaline phosphatase (t-ALP) were inversely correlated with sclerostin.

- PTH was inversely correlated with sclerostin in G5HD ( $r = -0.444$ ) and G5PD ( $r = -0.341$ ).

- t-ALP was an independent inversely associated factor with sclerostin in the overall CKD group ( $p = 0.003$ ) and G5PD ( $p = 0.031$ ).

- Phosphorus, the calcium-phosphorus product (CaxP), and 25(OH)D were not significantly correlated with sclerostin.

## **2.3. Association between sclerostin and bone mineral density**

- In the overall CKD group, G3-4, and G5ND, serum sclerostin concentration was statistically significantly lower in patients with a Z-score  $\leq -2$  SD compared with the group with a Z-score  $> -2$  SD.

- In G5HD, serum sclerostin concentration was higher in the osteoporosis group than in the non-osteoporosis group at the total hip and femoral neck sites, and an inverse correlation was also observed between sclerostin and bone mineral density and T-score at these sites.

- In dialysis patients (G5HD and G5PD combined), univariate logistic regression analysis showed that serum sclerostin was associated with osteoporosis at the total hip (OR = 2.103; 95% CI: 1.011-4.373;  $p = 0.047$ ).

## RECOMMENDATIONS

Based on the study of serum sclerostin concentration and its association with mineral–bone disorders and bone mineral density across stages of chronic kidney disease (CKD), we propose the following:

### **Regarding the measurement of serum sclerostin in CKD patients**

Serum sclerostin concentration was statistically significantly elevated at all stages of CKD compared with healthy individuals with normal renal function, suggesting that sclerostin measurement could be considered as an additional biomarker in the assessment of CKD-MBD. However, because this is a single-center cross-sectional study, no cut-off threshold has been determined, and there is currently no KDIGO recommendation for routine use of sclerostin, further prospective multicenter studies are needed to determine the clinical applicability of this marker.

### **Regarding the association with mineral–bone disorders**

Sclerostin concentration increased progressively with the number of concurrent mineral and bone disorders, reflecting the overall severity of CKD-MBD. This result suggests that comprehensive control of mineral and bone disorders, including calcium, phosphorus, PTH, and vitamin D, may contribute to indirect modulation of sclerostin concentration. Longitudinal follow-up studies are needed to determine the effect of therapeutic interventions on sclerostin concentration over time.

### **Regarding the association with bone mineral density and osteoporosis risk**

Serum sclerostin was significantly associated with bone mineral density at the femur in maintenance hemodialysis patients, and logistic regression analysis showed that increased sclerostin concentration was associated with the risk of osteoporosis at the total hip in dialysis patients. This result suggests the potential of sclerostin in supporting the assessment of osteoporosis risk in dialysis patients, and needs further validation through prospective multicenter studies with larger sample sizes.

## **LIST OF PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE DISSERTATION**

1. Vo, Hoai Huong Thi.; Nguyen, Thanh Van Hoang; Phan, Minh Phuong Thi Vo, Tam. Serum Sclerostin Levels and Their Association with Mineral and Bone Disorders in Hemodialysis Versus Peritoneal Dialysis Patients: A Cross-Sectional Comparative Study in Vietnam. *Kidney Dial.* 2026, 6, 35. <https://doi.org/10.3390/kidneydial6020035>.
2. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong. Association between serum sclerostin levels and chronic kidney disease-mineral and bone disorders in hemodialysis patients. *Hue Journal of Medicine and Pharmacy.* 2026;16(02):25-31.
3. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong, Vo Tam. Serum sclerostin levels in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Hue Journal of Medicine and Pharmacy.* 2025;15(6):118-124.
4. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong, Tran Thi Bich Ngoc, Phan Ngoc Tam, Vo Tam. Mineral and bone disorders, osteoporosis, and serum sclerostin levels in patients with stage 5 chronic kidney disease not yet receiving renal replacement therapy [in Vietnamese]. In: Vietnam Rheumatology Association. Proceedings of the 22nd Annual Scientific Conference; 2025. 549(2):196-203.
5. Vo Thi Hoai Huong, Nguyen Hoang Thanh Van, Phan Thi Minh Phuong, Tran Thi Bich Ngoc, Vo Thang, Vo Tam. A survey of mineral and bone disorders and bone mineral density in chronic kidney disease patients at Hue Central Hospital [in Vietnamese]. *Ho Chi Minh City Journal of Medicine.* 2025;28(10):89-96.
6. Nguyen Hoang Thanh Van, Vo Thi Hoai Huong. Association between serum sclerostin levels and mineral and bone disorders in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease [in Vietnamese]. *Hue Journal of Medicine and Pharmacy - Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University.* 2025;15(1):189-194.